

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA



DOTTORATO DI RICERCA IN NEUROSCIENZE

XXXI CICLO

***I DEFICIT COGNITIVI NELLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA: DALLA
VALUTAZIONE AI CORRELATI NEURALI***

CANDIDATO:

DOTT. MATTIA SICILIANO

TUTOR:

PROF. GIUSEPPE PIGNATARO

COORDINATORE:

PROF. MAURIZIO TAGLIALATELA

Anno Accademico 2018/2019

Indice

Prima parte: I sintomi motori e cognitivi nella Sclerosi Laterale Amiotrofica

Capitolo I: Le Malattie del Motoneurone: la Sclerosi Laterale Amiotrofica

I.1. Introduzione	p. 3
I.2. Epidemiologia	p. 3
I.3. Eziologia	p. 4
I.4. Caratteristiche cliniche	p. 7
I.5. Diagnosi	p. 10
I.6. Terapia	p. 12

Capitolo II: I deficit cognitivi nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)

II.1. Introduzione	p. 14
II.2. Funzioni Esecutive	p. 14
II.3. Linguaggio	p. 16
II.4. Memoria	p. 18
II.5. Cognizione sociale, teoria della mente e processamento delle emozioni	p. 19

Seconda parte: Studi sperimentali

STUDIO 1: Il profilo cognitivo dei pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica nei diversi stadi motori di malattia	p. 20
STUDIO 2: La versione italiana dell' Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS): dati normativi italiani e punteggi equivalenti	p. 28
STUDIO 3: I correlati microstrutturali dell'Edinburgh Cognitive an Behavioural ALS Screen (ECAS) nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)	p. 50

Bibliografia	p. 59
---------------------	-------

Capitolo I

Le Malattie del Motoneurone: la Sclerosi Laterale Amiotrofica

I.1. Introduzione

Le Malattie del Motoneurone rappresentano un insieme di patologie progressive differenti per fenomenologia clinica ed eziopatogenesi, pur condividendo un processo neurodegenerativo a carico del sistema motorio (Monsurrò et al., 2014): il primo neurone di moto corticale nella *Sclerosi Laterale Primaria* (SLP); il secondo neurone di moto spinale nell' *Atrofia Muscolare Spinale* (SMA); il secondo neurone di moto bulbare nella *Paralisi Bulbare Progressiva* (PBP); il primo e il secondo neurone di moto nella *Sclerosi Laterale Amiotrofica* (SLA).

L'etichetta Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) fu coniata sulla base di evidenze anatomopatologiche, che hanno rivelato una relativa durezza della colonna laterale del midollo spinale (sclerosi laterale) e atrofia muscolare legata alla degenerazione del secondo motoneurone (amiotrofica) (Manzoni e Torelli, 2012).

Nella sua forma classica la SLA interessa il primo neurone di moto o motoneurone centrale (situato nella corteccia prerolandica) e il secondo neurone di moto o motoneurone periferico (situato nel tronco cerebrale e nelle corna anteriori del midollo spinale) (Santoro et al., 2012).

La malattia presenta come sintomatologia d'esordio atrofia muscolare e debolezza. Nel corso di 1-5 anni, si assiste alla progressiva paralisi dei muscoli volontari con esclusione di quelli sfinterici ed oculari. Progressivamente i pazienti perdono la capacità di parlare, deglutire, camminare e respirare. La durata media di malattia è di 3-5 anni e la morte solitamente sopraggiunge per insufficienza respiratoria (Brujin et al., 2004).

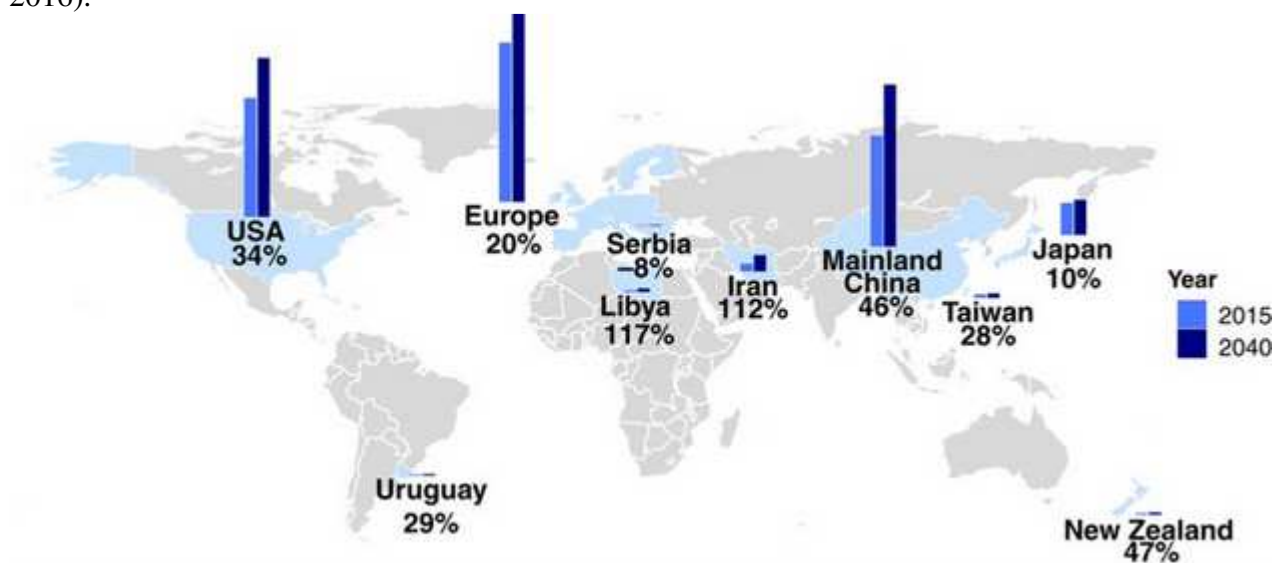
I.2. Epidemiologia

La SLA ha una prevalenza di 6-8 casi per 100.000 abitanti e l'incidenza annua è di 2 nuovi casi per 100.000 abitanti. Tali stime sono uniformi in tutto il mondo tranne che in alcune zone del Pacifico

occidentale (isola di Guam e Papua Nuova Guinea), ove la più elevata prevalenza della malattia è probabilmente legata ad abitudini alimentari locali (Santoro et al., 2012).

Un recente studio condotto da Arthur et al., (2016) ha stimato un incremento della prevalenza della SLA del 69% dal 2015 al 2040 (Figura 1).

Figura 1. Aumento previsto nel numero di individui con SLA dal 2015 al 2040 (adattato da Arthur et al., 2016).



Note. Le barre rappresentano l'incremento di casi con SLA dal 2015 (blu chiaro) al 2040 (blu scuro).

In genere, la SLA insorge tra i 55 e 65 anni e nel 5% dei casi i primi sintomi si manifestano prima dei 30 anni. L'incidenza aumenta con l'età e raggiunge il massimo tra i 55 e i 75 anni. La malattia si presenta generalmente in forma sporadica (i.e., colpisce un solo elemento nella famiglia) con una lieve prevalenza per il sesso maschile (1.3:1) e solo nel 5-10% dei casi può avere origine familiare (Santoro et al., 2012).

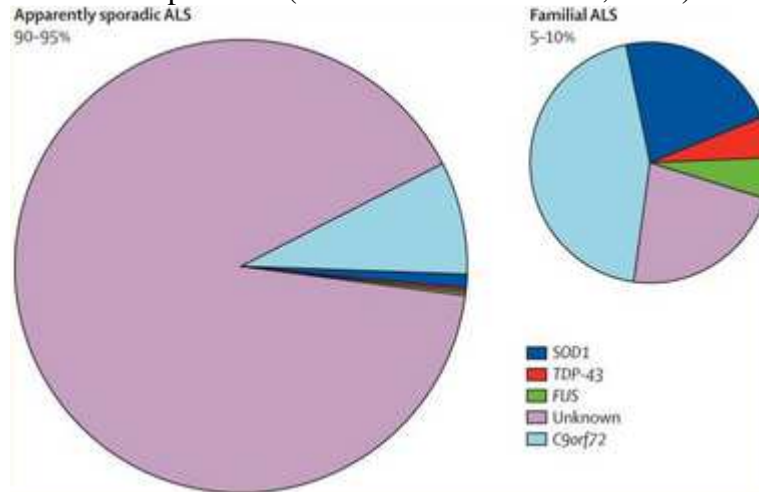
I.3. Eziologia

Nonostante siano trascorsi più di 150 anni dall'identificazione della SLA, la sua patogenesi non è ancora nota (Santoro et al., 2012), sebbene ad oggi sia condivisa una visione eziologica della SLA come malattia a genesi multifattoriale (Turner et al., 2013). Tra i fattori più rilevanti è doveroso elencare:

- Cause genetiche

Il 5-10% dei casi di SLA hanno un'origine familiare, usualmente con trasmissione autosomica dominante, mentre il 90-95% dei casi hanno una natura sporadica (Turner et al., 2013; Figura 2).

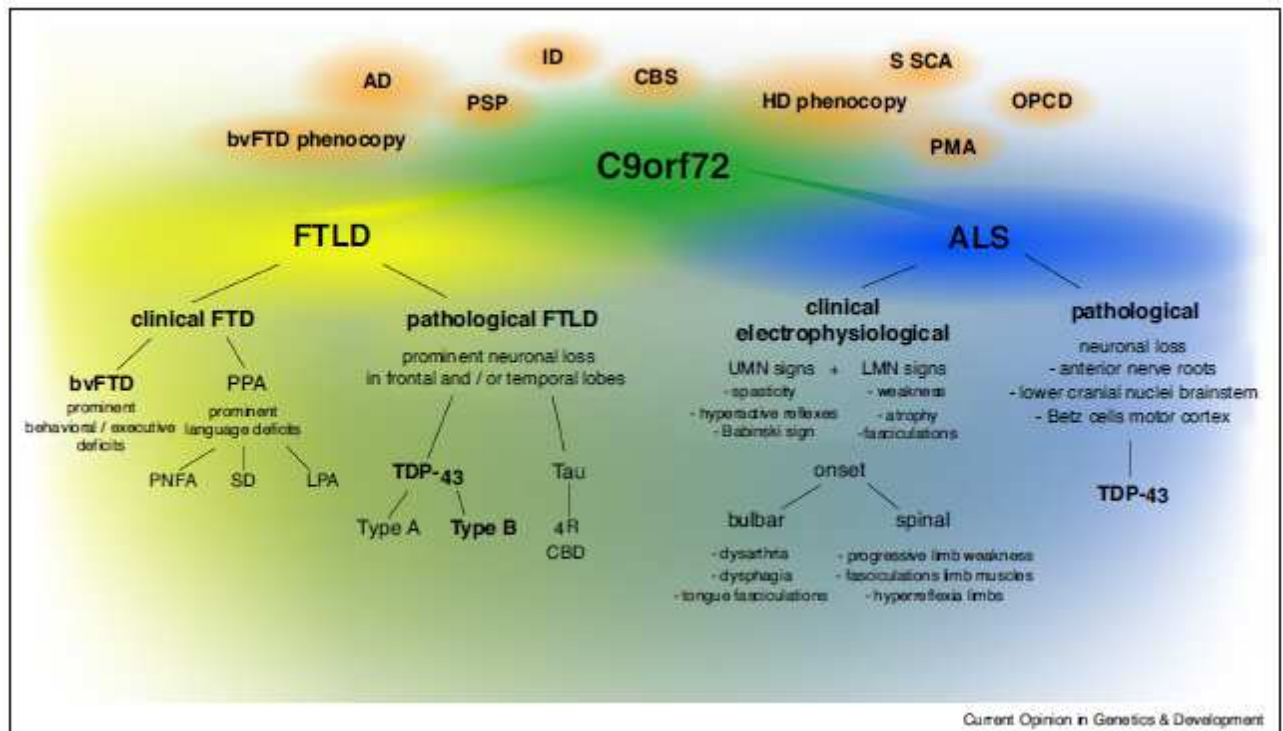
Figura 2. Percentuale di pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) di origine familiare e sporadica (adattato da Turner et al., 2013).



Il 20% delle forme familiari e il 5% delle forme apparentemente sporadiche di SLA è dovuta a mutazioni del gene codificante per la superossido dismutasi 1 (SOD1). Tale alterazione riduce la funzione antiossidante e pertanto provoca un'alterazione nella conversione dei radicali superossido, che sono estremamente tossici (Santoro et al., 2012).

Ad oggi, il gene ritenuto maggiormente implicato nella genesi della SLA è il C9orf72. In uno studio condotto da DeJesus-Hernandez et al. (2011) è stato rilevato che un'espansione esanucleotidica (GGGGCC) nel primo esone del gene C9orf72 è causa di SLA, della demenza fronto-temporale (FTD) e del complesso SLA-FTD legati al cromosoma 9p21. La scoperta della mutazione riguardante il gene C9orf72 ha contribuito a definire una base genetica per spiegare il continuum SLA – FTD (Van Mossevelde et al., 2017; Figura 3).

Figura 3. L'eterogeneità patologica associata a mutazioni del gene C9orf72 (Adattato da Van Mossevelde et al., 2017).



Note. Mutazioni del gene C9orf72 sono presenti in pazienti affetti da degenerazione lobare fronto-temporale (DLFT) e/o sclerosi laterale amiotrofica (SLA). La DLFT si presenta clinicamente come demenza fronto-temporale (DFT) ed ha due varianti: la variante comportamentale della demenza fronto-temporale (bvDFT) e l'afasia progressiva primaria (APP). Questa ultima variante può essere ulteriormente separata in afasia progressiva non fluente (APNF), demenza semantica (DS) e afasia progressiva logopenica (APL), sebbene quest'ultima è frequentemente associata con la patologia sottostante la malattia di Alzheimer atipica.

Meno frequentemente sono state riscontrate mutazioni in altri geni, quali: TDP-43, FUS/TLS, ANG e VAPB (Turner et al., 2013; DeJesus-Hernandez et al., 2011).

• Cause ambientali

Dati epidemiologici hanno evidenziato che in alcune aree del Pacifico (Nuova Guinea, Isola di Guam e penisola di Kii del Giappone) la prevalenza di SLA (spesso associata a Parkinson e demenza) fosse 50 volte maggiore rispetto al resto del mondo (Garruto, 1989). Una spiegazione di tale concentrazione geografica, rintraccia una possibile causa nell'abitudine alimentare locale di ingerire i semi della *Cycas Circinalis* sulle cui radici sono stati rilevati cianobatteri che producono neurotossine (Santoro et al., 2012).

- **Cause infettive**

Dati a supporto dell'origine virale (HIV, HTLV-1, enterovirus) o prionica della SLA non sono sufficienti (Santoro et al., 2014).

- **Cause immunitarie**

I dati a favore di una causa immunitaria all'origine della SLA sono abbastanza controversi. Ad oggi, le immunoterapie non hanno ottenuto risultati clinicamente rilevanti. Similmente, anche i meccanismi patogenetici all'origine della morte dei motoneuroni non sono del tutto chiari. Oltre all'azione tossica esercitata dall'enzima SOD1 mutato, altri meccanismi ipotizzati sono l'eccitotossicità mediata dal glutammato, la disorganizzazione dei neurofilamenti (organelli cellulari implicati nel determinismo della forma cellulare e nel trasporto assonale) (Figlewicz et al., 1994) e le anomalie nella regolazione intracellulare del calcio (Santoro et al., 2012). È stato ipotizzato che i neurofilamenti, osservati numerosi nei neuroni e nei segmenti prossimali degli assoni dei pazienti con SLA, costituiscano un possibile bersaglio della tossicità indotta dall'enzima SOD1 mutato. L'elevata concentrazione di glutammato osservata nel liquor cerebrospinale dei pazienti affetti da SLA sporadica ha supportato l'ipotesi di un'inappropriata attivazione dei recettori NMDA del glutammato, con conseguente eccitotossicità dovuta all'eccessiva penetrazione di calcio nei neuroni.

I.4. Caratteristiche cliniche

La SLA non è una patologia clinicamente uniforme e la tipizzazione del quadro clinico è considerato un rilevante indice prognostico (Ringel et al., 1993). La sede anatomica d'esordio e il diverso interessamento dei motoneuroni periferici o centrali hanno contribuito a definire i seguenti quadri clinici: *SLA classica*, forma *Pseudopolinevritica*, *Paralisi Bulbare Progressiva*, *Atrofia Muscolare Progressiva* e *Sclerosi Laterale Primaria* (Santoro et al., 2012). La tipizzazione del quadro clinico è considerata rilevante perché fornisce un indice prognostico affidabile.

- *SLA classica*

La forma classica di SLA è caratterizzata dall'insidiosa e progressiva ipostenia degli arti, solitamente asimmetrica e riguardante più frequentemente gli arti superiori. I primi sintomi insorgono quando i motoneuroni superstiti non sono in grado di compensare la perdita cellulare dovuta al processo morboso. La progressiva diffusione del processo patologico per aree anatomicamente contigue spiegherebbe perché nei pazienti con esordio agli arti superiori, il coinvolgimento bulbare è rapido oppure perché nei pazienti con esordio agli arti inferiori il coinvolgimento bulbare seguirà quello degli arti superiori. Dal punto di vista fenomenologico il paziente riferisce di soffrire di crampi all'inizio dei movimenti e fascicolazioni (i.e., brevi, ritmiche e ripetute contrazioni di minime porzioni muscolari, regolari per forza e trofismo). Queste ultime sono più frequenti nelle fasi iniziali di malattia. L'atrofia e ipostenia dei muscoli delle mani o delle gambe spiegherebbe la difficoltà nel manipolare oggetti contro resistenza e i frequenti inciampi dei pazienti affetti da SLA. L'atrofia è severa nella regione d'esordio e poi si diffonde nelle altre regioni. Iperattività dei riflessi osteo-tendinei, il riflesso palmo-mentoniero, spasticità (i.e., aumento di resistenza alla mobilizzazione passiva), il segno di Babinski (Berardelli e Cruccu, 2012), disartria e disturbi psicoaffettivi sono presenti con il tempo in tutti i pazienti affetti da SLA. Il coinvolgimento del distretto bulbare determina atrofia della lingua con conseguente ipomobilità, disfagia, disartria e paralisi del velo palatino.

L'ipostenia dei muscoli respiratori rappresenta di solito la principale causa di morte.

La motilità oculare, le funzioni sensoriali e sessuali sono preservate fino alle fasi tardive di malattia.

Sebbene la SLA sia una malattia neurodegenerativa progressiva, la velocità di progressione può variare da paziente a paziente.

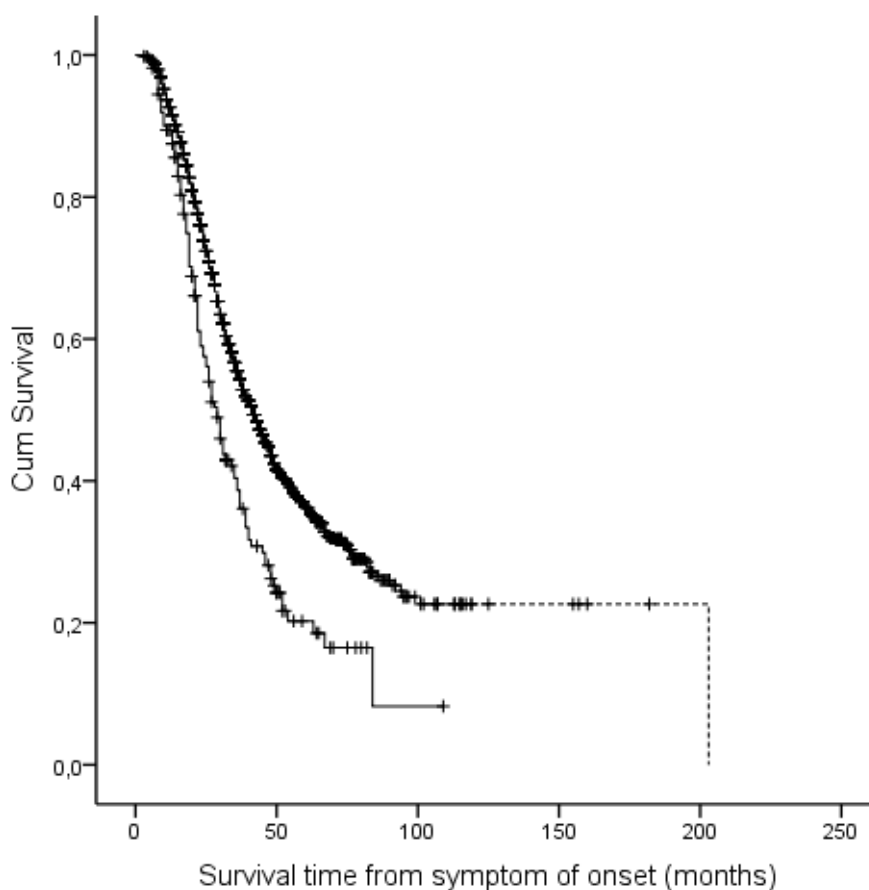
Disturbi cognitivi e del comportamento si manifestano nel 50 % dei pazienti affetti da forma sporadica e familiare di SLA e posso esitare in quadri di franca demenza fronto-temporale (FTD) con conseguente disinibizione, impulsività, perseverazioni e labilità emotiva (Santoro et al., 2012).

- Nella forma *Pseudopolinevritica* le sensibilità restano conservate e l'esordio è simmetrico agli arti inferiori, di solito, in assenza di riflessi achillei. La compromissione riguarda inizialmente solo il secondo motoneurone ma successivamente il processo neurodegenerativo si estenderà anche al primo motoneurone. Talvolta viene definita sindrome "Flail leg" ovvero sindrome delle gambe cadenti (Berardelli e Cruccu, 2012).
- Nella *Paralisi Bulbare Progressiva* (circa il 25% dei pazienti SLA) il processo patologico è confinato ai nuclei motori dei nervi cranici, situati nella porzione bulbare del tronco encefalo, con conseguente atrofia e fascicolazioni linguali, difficoltà nella masticazione, disartria e disfagia. Anche i muscoli del collo vengono colpiti con conseguente caduta del capo (dropped head). Questa forma è più frequente in età avanzata e ha un decorso breve (Manzoni e Torelli, 2012).
- Nell' *Atrofia Muscolare Progressiva* il quadro clinico è generalmente caratterizzato da segni e sintomi dovuti all'interessamento del secondo neurone di moto. In questa forma l'esordio è precoce e la sopravvivenza più lunga.
- Nella *Sclerosi Laterale Primaria* il quadro clinico è generalmente caratterizzato da segni clinici dovuti all'interessamento del primo neurone di moto con esordio della spasticità agli arti inferiori e lenta progressione.

La forma familiare di SLA è identica sul piano clinico alla forma sporadica, sebbene l'età media d'esordio sia più precoce. La progressione di malattia è variabile e può essere più lenta o più rapida rispetto alla sporadica.

Un recente studio epidemiologico (Trojsi et al., 2017) ha valutato la prognosi nei pazienti SLA con demenza concludendo che tale comorbidità riduce notevolmente il tempo di sopravvivenza medio (Figura 4).

Figure 4. Grafico di Kaplan-Meier rappresentate la probabilità di sopravvivenza di pazienti SLA con demenza rispetto ai pazienti senza demenza. Linea continua: pazienti dementi; linea tratteggiata non dementi; +: pazienti censurati. (Adattato da Trojsi et al., 2017).



I.5. Diagnosi

Ad oggi non esistono singoli test o marcatori biologici sufficientemente specifici e sensibili per porre diagnosi certa di SLA e può essere talvolta difficile differenziarla da altre malattie geneticamente

determinate (e.g., Atrofia muscolare bulbo-spinale di Kennedy ed il Deficit di Esosoaminidasi) o acquisite (e.g., Mielopatia Spondilogenetica Cervicale e la Neuropatia Motoria Multifocale). L'osservazione clinica ed elettrofisiologica di progressione della malattia in più distretti muscolari e l'esclusione di patologie con quadro clinico analogo alla SLA rappresentano il principale strumento a disposizione dei clinici per effettuare diagnosi.

L'assenza di disturbi della sensibilità e sfinterici in concomitanza di segni di lesione di primo (i.e., riflesso masseterino accentuato, iperreflessia osteotendinea, segno di Babinski, segno di Hoffman, clono del piede, clono della rotula, ipertonia spastica e riflessi addominali superficiali assenti) e secondo motoneurone (atrofia, ipostenia, riduzione del tono muscolare e fascicolazioni) associati o disgiunti orientano fortemente la diagnosi. Inoltre, lo studio elettrofisiologico volto a cogliere le minime modificazioni neuromuscolari (talvolta non rilevate clinicamente nella fasi iniziali della malattia) deve confermare la diagnosi, specie nelle fasi iniziali della malattia quando la sintomatologia è confinata ad un solo distretto corporeo (Monsurrò et al., 2014).

I criteri diagnostici di El Escorial (Brooks et al., 2000), attualmente impiegati per fare diagnosi di SLA, richiedono: i) evidenza di degenerazione di II motoneurone mediante esame clinico, neuropatologico o elettrofisiologico; ii) evidenza di degenerazione di I motoneurone mediante esame clinico; iii) graduale diffusione di segni e sintomi in un distretto o in altri distretti corporei.

Tali criteri devono essere presenti in assenza di: iv) evidenza patologica ed elettrofisiologica di altre malattie che possano giustificare la degenerazione di I e II motoneurone; v) evidenza in neuroimmagini di altre patologie che possano spiegare i sintomi e segni clinici ed elettrofisiologici osservati. L'elettrofisiologia fornisce un valido supporto alla diagnosi, in particolare i) l'elettromiografia (EMG) per valutare l'interessamento del motoneurone periferico (Berardelli e Cruccu, 2012); ii) la stimolazione magnetica transcranica (TMS) per valutare il coinvolgimento del motoneurone centrale (Angelini e Battistin, 2014); iii) la Risonanza Magnetica (RM) tradizionale per esaminare l'intensità di segnale delle vie cortico-bulbari e/o midollari; iv) RM spettroscopica per valutare la numerosità dei motoneuroni nella corteccia motoria (Berardelli e Cruccu, 2012).

Brooks et al. (2000) definì quattro livelli di accuratezza diagnostica: *clanicamente definita, probabile, probabile con supporto di laboratorio, possibile e sospetta*.

Nel dettaglio, la diagnosi di SLA è:

- *Definita* quando sussistono segni di compromissione di I e II motoneurone in tre distretti (spinale e bulbare);
- *Probabile* quando coesistono segni di compromissione di I e II motoneurone in due distretti, con segni di compromissione di I motoneurone rostralmente rispetto ai segni di compromissione di II motoneurone;
- *Probabile con supporto di laboratorio* quando sono compresenti segni di compromissione di I motoneurone in una o più regioni e segni di compromissione di II motoneurone in almeno due regioni e individuati mediante elettromiografia;
- *Possibile* quando sussistono segni di compromissione di I e II motoneurone (insieme) in un distretto, oppure segni di compromissione di I motoneurone in due o più regioni, o segni di compromissione di I e II motoneurone in due regioni senza che i segni di compromissione di I motoneurone siano rostrali ai segni di compromissione di II motoneurone;
- *Sospetta* quando coesistono segni di patologia di II motoneurone in due o tre regioni o quadri non inquadrabili nelle forme possibili.

Tali criteri distinguono 4 regioni o distretti corporei d'interesse (bulbare, cervicale, toracico e lombosacrale) e attribuiscono uguale peso ai dati clinici ed elettrofisiologici per la diagnosi.

I.6. Terapia

Per le malattie del motoneurone, inclusa la SLA, non esistono terapie realmente efficaci. Ad oggi, l'unico farmaco approvato per il trattamento è il riluzolo, che interferendo con l'eccitotossicità del glutammato rallenta la progressione di malattia di circa tre mesi (Monsurrò et al., 2014).

Tuttavia il ricorso agli interventi palliativi è necessario per garantire al paziente una migliore qualità di vita (Monsurrò et al., 2014), in particolare i farmaci sintomatici (per disturbi dell'umore, incontinenza emotiva), la neuroriabilitazione motoria (e.g., logopedia), ausili per la deambulazione e per il controllo della postura, integratori alimentari, ventilazione non invasiva mediante tracheostomia e ausili per la comunicazione (e.g., i computer a controllo oculare).

Capitolo II

I deficit cognitivi nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)

II.1. Introduzione

Nel corso degli ultimi trent'anni, numerose ricerche hanno supportato l'ipotesi del deterioramento delle funzioni cognitive (in particolare funzione esecutive, linguaggio e cognizione sociale) nei pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA; Gallassi et al., 1989; Kew et al., 1993; Talbot et al., 1995; Chari et al., 1996; Massman et al., 1996; Abe et al., 1997; Abrahams et al., 1997; Abrahams et al., 2000; Abrahams et al., 2005; Raaphorst et al., 2010; Ringholz et al., 2005; Witgert et al., 2010). È stato stimato che circa il 50% dei pazienti con SLA ha deficit cognitivi (Lomen-Hoerth et al., 2003; Ringholz et al., 2005) e che il 10-15% risponde ai criteri per la diagnosi di Demenza Frontotemporale (DFT) (Massman et al., 1996; Lomen-Hoerth et al., 2003; Ringholz et al., 2005; Witgert et al., 2010; Gordon et al., 2011). Gordon et al. (2011) individuarono tra i fattori di rischio per lo sviluppo di deterioramento cognitivo l'esordio bulbare della malattia e il basso livello di istruzione.

Strong et al. (2017) hanno recentemente formalizzato i criteri per la diagnosi di SLA associata a declino cognitivo (SLAdc), definita dalla presenza o di i) deficit delle funzioni esecutive (inclusa la cognizione sociale) o di ii) deficit del linguaggio oppure da una iii) combinazione dei due. Gli stessi autori hanno fornito una lista di test di screening e batterie neuropsicologiche utili alla valutazione cognitiva dei pazienti affetti da SLA.

II.2. Funzioni Esecutive

Le funzioni esecutive sono definite come le abilità cognitive necessarie per mettere in atto, pianificare e portare a termine con successo comportamenti orientati ad uno scopo (Welsh et al., 1990).

I test di fluenza verbale rappresentano le prove più frequentemente usate per la valutazione delle funzioni esecutive nella SLA (Abrahams et al., 2000; Abrahams et al., 1997; Massman et al., 1996; Murphy et al., 2016) e consistono nella produzione di una lista di parole che inizino con una stessa lettera (i.e., test di

fluenza verbale fonologica) o che appartengano alla stessa categoria semantica (i.e., test di fluenza verbale samantica) allo scopo di valutare la formazione di strategie, il cambiamento di compito, l'attenzione sostenuta e il controllo inibitorio (Carlomagno, 2007).

I test di fluenza verbale, sia in forma orale che scritta, sono prove controtempo e la velocità di esecuzione dipende, oltre che dallo stato di integrità delle funzione cognitive, dal livello di disabilità motoria che influenza la capacità di scrivere e parlare. Questa caratteristica intrinseca delle prove di fluenza tradizionali ha motivato lo sviluppo dell'Indice di Fluenza Verbale (IFV) che consente di valutare la performance cognitiva al netto del danno motorio. La strategia impiegata prevede che il soggetto legga o copi le parole spontaneamente generate e tale condizione è impiegata per quantificare e correggere il peso della disabilità motoria sulla performance cognitiva.

Deficit nei test di fluenza verbale fonologica esordiscono precocemente nella SLA (Abrahams et al., 2005), correlano con movimenti di fissazione oculare (Donaghy et al., 2009), sono presenti prevalentemente nei pazienti affetti da paralisi pseudobulbare (Abrahams et al., 1997) e non sono associati alle più comuni mutazioni genetiche (e.g., SOD1; Wicks et al., 2009). Studi di Risonanza Magnetica (RM) funzionale e strutturale hanno dimostrato che le prestazioni deficitarie a queste prove sono associate a disfunzione del lobo frontale, in particolare della corteccia prefrontale dorsolaterale e del giro frontale inferiore (Abrahams et al., 1996; Abrahams et al., 2004; Abrahams et al., 2005; Pettit et al., 2013).

L'impiego dell'IFV ha confermato che i deficit delle funzioni esecutive nella SLA sono presenti indipendentemente dal grado di disabilità motoria (Abrahams et al., 2000). Questo dato è corroborato anche da studi che hanno impiegato test neuropsicologici standard volti a valutare flessibilità cognitiva, attenzione visiva, cambiamento di compito e deduzione di regole, come il Trail Making Test (TMT) o il Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Reitan et al., 1994).

Il TMT consiste nel collegare 25 stimoli su un foglio di carta e si compone di due versioni: A e B. Nel TMT A i target sono numeri che devono essere collegati in ordine crescente mentre nel TMT B i target sono rappresentati da numeri e lettere che devono essere collegati in ordine crescente/alfabetico e alternato (Carlomagno, 2007).

Il WCST consiste di 4 carte-stimolo e 128 carte-risposta su cui sono rappresentate figure diverse per numero, forma e colore. Al soggetto viene consegnato il mazzo di carte-risposta da abbinare a quelle stimolo, seguendo il criterio che ritiene più opportuno (Carlomagno, 2007).

Una recente meta-analisi ha dimostrato che i pazienti affetti da SLA, rispetto ai soggetti sani, commettono più errori perseverativi (continuando a scegliere le precedenti categorie) nel WCST ed impiegano più tempo ad apprendere le nuove regole di categorizzazione (Lange et al., 2016). Simili deficit furono confermati anche dall'impiego del Delis-Kaplan Executive Function System Sorting Test (Watermeyer et al., 2015; van der Hulst et al., 2015).

Inoltre, deficit della memoria di lavoro (misurati con N-Back test e digit span inverso) e attenzione divisa furono individuati come parte integrante del profilo cognitivo dei pazienti con SLA (Pettit et al., 2013).

La performance cognitiva in tutti i test sopracitati è fortemente associata al funzionamento dell'area prefrontale dorsolaterale, ma diversi studi hanno dimostrato, nella SLA, deficit in test neuropsicologici il cui svolgimento è mediato dalle aree prefrontali orbitomediali. Infatti, Girardi et al. (2011), mediante l'impiego dell' Iowa Gambling Task, dimostrarono la presenza nei pazienti di meccanismi decisionali orientati verso una gestione del rischio disregolata. L'impiego di test più ecologici (e.g., Medication Scheduling Task (Stukovnik et al., 2010) e l'Holiday Apartment Task (Meier et al., 2010) ha comprovato gli stessi risultati.

II.3. Linguaggio

Il 35-40% dei pazienti affetti da SLA manifesta deficit di linguaggio (Taylor et al., 2013) dissociabili da deficit motori o delle altre funzioni cognitive (Bak e Hodges, 2004; York et al., 2014; Tsermentseli et al., 2015; Roberts-South et al., 2012; Ash et al., 2014; Ash et al., 2015).

Tali evidenze hanno contribuito al riconoscimento dei deficit del linguaggio come parte del profilo cognitivo della SLA, generalmente caratterizzato da alterazione delle funzioni esecutive o della cognizione sociale (Taylor et al., 2013; Consonni et al., 2016).

Tuttavia, le difficoltà nello studio dei deficit del linguaggio dipendono dal deterioramento, più o meno precoce, della motilità buccale, soprattutto quando la sede di esordio della malattia è la porzione bulbare del tronco encefalo (Neary et al., 2000).

Numerose ricerche sul linguaggio nella SLA hanno dimostrato deficit più consistenti e marcati nella denominazione di verbi d'azione (Bak e Hodges, 2004; Taylor et al., 2013; Tsermentseli et al., 2015; York et al., 2014; Grossman et al., 2008; Bak et al., 2001; Papeo et al., 2015) rispetto alla denominazione di oggetti (Abrahams et al., 2004; Bak e Hodges, 2004; Rippon et al., 2006; Grossman et al., 2008; Tsermentseli et al., 2015). Sebbene i meccanismi cognitivi e neurali alla base di tale dissociazione oggetti-verbi d'azione siano ancora sconosciuti (Papeo et al., 2015), l'atrofia della corteccia prefrontale dorsolaterale e motoria sembrerebbe giocare un ruolo determinante (Bak et al., 2001; Grossman et al., 2008; York et al., 2014). Queste evidenze hanno contribuito a legittimare l'inclusione nelle batterie neuropsicologiche di test di volti a valutare separatamente la denominazione di nomi e verbi d'azione (Stroong et al., 2017).

I deficit nella formulazione di frasi, soprattutto di natura sintattica (Taylor et al., 2013), rappresentano un'altra distinguibile caratteristica del profilo linguistico dei pazienti affetti da SLA (Bak et al., 2001; Taylor et al., 2013; Tsermentseli et al., 2015; Yoshizawa et al., 2014; Kamminga et al., 2016).

Inoltre, sebbene la lunghezza delle frasi sia ridotta dalle difficoltà motorie e respiratorie collegate alla malattia (Roberts-South et al., 2012; Ash et al., 2014; Tsermentseli et al., 2015), gli errori grammaticali e morfologici (e.g., frasi incomplete, omissione di determinanti, errori nell'uso dei verbi frasali) sono frequenti durante l'eloquio dei pazienti SLA (Bak e Hodges, 2004; Roberts-South et al., 2012; Tsermentseli et al., 2015; Ash et al., 2014; Ash et al., 2015).

Oltre a deficit grammaticali, altri aspetti linguistici e pragmatici del linguaggio parlato sono compromessi: scarsa informatività (e.g., un numero ridotto di parole ad alto contenuto informativo rispetto al numero totale di parole prodotte) (Roberts-South et al., 2012; Bambini et al., 2016), parafrasie semantiche e verbali (Tsermentseli et al., 2015; Roberts-South et al., 2012), povera coerenza narrativa e coesione (Ash et al.,

2015), inadeguata gestione dell'argomento conversazionale, del linguaggio figurativo e non letterale (Bambini et al., 2016).

Kamminga et al. (2016) interpretarono il deterioramento delle abilità linguistiche come l'espressione cognitiva dello spettro SLA - Demenza Frontotemporale.

II.4. Memoria

La memoria, intesa come capacità di immagazzinare informazioni dalle quali attingere quando è necessario, è stata ampiamente studiata nella SLA. I deficit mnestici più comunemente identificati interessano i processi di codifica (Hanagasi et al., 2002; Mantovan et al., 2003; Christidi et al., 2012), richiamo immediato e differito (Hanagasi et al., 2002; Ringholz et al., 2005; Christidi et al., 2012; Phukan et al., 2012; Elamin et al., 2013; Raaphorst et al., 2015) e riconoscimento (Machts et al., 2014).

In una recente meta-analisi, Beeldman et al. (2016) conclusero che il profilo cognitivo dei pazienti con SLA è caratterizzato da un marginale deterioramento del dominio mnestico e da un marcato deficit delle prestazioni ai test di fluenza verbale, linguaggio e cognizione sociale.

I più recenti criteri diagnostici proposti da Stroong et al. (2017) non considerano i deficit di memoria necessari alla diagnosi di SLA^{dc}. Tale scelta deriverebbe, in parte, dalla mancanza di tipizzazione dei deficit mnestici nella SLA e dalla loro bassa prevalenza (i.e., 4%), sovrapponibile a quella della popolazione generale (Phukan et al., 2012). Questo dato è indirettamente supportato dalle trascurabili percentuali (1.9%) di malattia d'Alzheimer, rispetto alla Demenza Frontotemporale (13.8%), tra i pazienti affetti da SLA (Phukan et al., 2012). A tal proposito, Ringholz et al. (2005) trovarono che la prevalenza (<2%) di malattia d'Alzheimer tra i pazienti affetti da SLA era più bassa rispetto a quella osservata nella popolazione adulta degli Stati Uniti (Hebert et al., 2003).

Sebbene i deficit isolati di memoria non contribuiscano alla diagnosi della SLA^{dc}, essi possono comunque essere problematici per i pazienti, particolarmente per quelli più anziani. Per meglio comprendere la loro natura, la valutazione del dominio mnestico nella SLA dovrebbe essere completata dalla valutazione di

altri domini cognitivi ovvero l'attenzione, il linguaggio, le funzioni esecutive e la velocità di processamento cognitivo (Stroong et al., 2017).

Strong et al. (2017) suggeriscono di valutare il profilo mnestico dei pazienti SLA con test in grado di discriminare e valutare codifica, consolidamento, richiamo, velocità di processamento e riconoscimento; evitando test capaci di fornire solo un singolo indice complessivo di prestazione (Machts et al., 2014).

II.5. Cognizione sociale, teoria della mente e processamento delle emozioni

Il costrutto della cognizione sociale (i.e., l'insieme dei processi attraverso cui le persone elaborano le informazioni dall'ambiente al fine di comprendere loro stesse e il mondo sociale, così da orientare i propri comportamenti) è stato a lungo esplorato nei pazienti affetti da SLA. Girardi et al. (2011) e successivi contributi (Crespi et al., 2010; Palmieri et al., 2010; Savage et al., 2014) dimostrarono la compresenza di disregolazione emotiva e difficoltà a riconoscere le espressioni facciali esprimenti emozioni (particolarmente quelle negative), specie nei pazienti affetti da SLA-DFT. Nell'ambito della cognizione sociale, i pazienti affetti da SLA hanno mostrato un chiaro deficit di teoria della mente (Theory of Mind, ToM), intesa come la capacità di un individuo di attribuire stati mentali a sé stessi e ad altri individui e di utilizzare tale conoscenza per prevedere e spiegare il proprio e l'altrui comportamento (Premack e Woodruff, 1978). Meier et al. (2010) dimostrano che un terzo dei pazienti con SLA ha difficoltà nel decodificare le espressioni facciali e tali difficoltà furono attribuite a specifici problemi di comprensione delle situazioni sociali (Cavallo et al., 2011).

Capitolo III

Studi sperimentali

STUDIO 1: Il profilo cognitivo dei pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica nei diversi stadi motori di malattia

Introduzione

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia mutisistemica caratterizzata, sin dalle fasi iniziali del suo decorso, da sintomi motori e non motori (Goldstein e Abrahams, 2013).

Il 5-15% dei pazienti SLA risponde ai criteri diagnostici per la Demenza Frontotemporale (DFT), principalmente per la variante comportamentale della DFT (vcDFT) (Lomen-Hoerth, 2004; Rascovsky et al., 2011).

Studi trasversali (Abrahams et al., 1997; Abrahams et al., 2004; Jelsone-Swain et al., 2012; Machts et al., 2014; Montuschi et al., 2015) e longitudinali (Kilani et al., 2004; Abrahams et al., 2005; Schreiber et al., 2005; Elamin et al., 2011) hanno supportato l'ipotesi del deterioramento cognitivo (soprattutto a carico delle funzioni esecutive, linguaggio e cognizione sociale) e comportamentale parallelo all'ingravescente decorso motorio nella SLA. Tuttavia, questi studi impiegavano campioni poco numerosi e batterie neuropsicologiche in grado di valutare solo un limitato numero di domini cognitivi.

Allo scopo di verificare e supportare il rapporto tra progressione di malattia e deterioramento cognitivo, il presente studio si propone di confrontare il profilo cognitivo e comportamentale di pazienti affetti da SLA e suddivisi in 4 sottogruppi sulla base della stadiazione motoria proposta da Balendra et al. (2015).

Materiali e metodi

Pazienti

Settantaquattro pazienti (47% maschi; età media 60.3 ± 11.2), di cui 46 con diagnosi clinica definita e 28 con diagnosi probabile o probabile con supporto di laboratorio (Brooks et al., 2000), furono reclutati consecutivamente presso la Prima Divisione di Neurologia della Università della Campania "Luigi

Vanvitelli”. La valutazione motoria fu eseguita con l’ ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R), che fornisce un indice di disabilità (Cedarbaum et al., 1999), e l’Upper Moto Neuron (UMN), che rappresenta una misura dei segni motori piramidali (Turner et al., 2004). Tutti i pazienti furono divisi in 4 gruppi sulla base del numero di distretti corporei coinvolti dalla malattia, come suggerito dalla stadiazione proposta da Balendra et al. (2015): 16 pazienti erano in Stadio 1 (i.e., coinvolgimento funzionale di una regione del sistema nervoso centrale); 20 in Stadio 2 (i.e., compromissione di due regioni del sistema nervoso centrale); 17 in Stadio 3 (i.e., compromissione di 3 regioni del sistema nervoso centrale); e 3 in Stadio 4B (necessità di ventilazione non invasiva).

La Tabella 1 contiene le informazioni cliniche e demografiche del campione. Nessuno dei pazienti presentava comorbidità neurologiche o psichiatriche.

La ricerca fu condotta in ossequio ai principi della Dichiarazione di Helsinki e fu approvata dal comitato etico locale della Università della Campania “Luigi Vanvitelli”.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti affetti da SLA.

Variabili	Stadio 1 (n=16)	Stadio 2 (n=20)	Stadio 3 (n=17)	Stadio 4B (n=21)	F-test/χ^2 (p)
Età	59.9 (9.6)	58.7 (9.2)	56.4 (7.7)	58.1 (12.4)	0.78
Genere (maschi:femmine)	11:5	10:10	11:6	13:8	0.67
Scolarità (anni)	11.9 (3.9)	10.6 (2.7)	9.8 (2.6)	9.5 (2.6)	0.09
Durata di malattia (mesi)	31.6 (25.6)	53.5 (52.4)	54.4 (36.7)	58.8 (61.6)	0.24
Diagnosi di SLA (Definita: Probabile)	10:6	10:10	9:8	17:4	0.17
Sito d’esordio (bulbare:arti superiori:arti inferiori)	3:7:6	2:8:10	3:7:7	4:8:9	0.70
ALSFRS-R	42.1 (3.1)	35.6 (4.5)	28.6 (7.5)	24.8 (5.1)	<0.01
UMN	4.3 (3.7)	6.5 (4.6)	7.2 (4.4)	7.9 (5.2)	<0.01

Note. I dati sono mostrati come media (deviazione standard).

Valutazione Neuropsicologica

Tutti i pazienti furono sottoposti ad una batteria neuropsicologica della durata di 60 minuti, con l'obiettivo di misurare: 1) stato cognitivo globale con l' Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) (Mioshi et al., 2006); 2) funzioni esecutive con la Frontal Assessment Battery (FAB), lo Stroop test e il Trail Making Test (i.e., punteggio B - A allo scopo di attenuare l'effetto del danno motorio sulla performance cognitiva) (Reitan, 1992); 3) memoria di lavoro, memoria a breve e a lungo termine con span diretto e inverso e il test del breve racconto; 4) abilità visuospaziali con le Matrice Progressive Colorate di Raven (MPCR), che fornisce un indice di quoziente intellettivo (QI); 5) deficit comportamentali con la Frontal Systems Behavior Scale (FrSBE) ; 6) sintomi depressivi con il Beck Depression Inventory-II (BDI-II).

I test furono somministrati nella stessa sequenza (Montuschi et al., 2015) e nessuno dei pazienti mostrò una saturazione di ossigeno <92mmHg.

Quando il paziente era troppo stanco, una nuova valutazione fu programmata entro due settimane, al fine di completare l'intera batteria neuropsicologica.

In linea con Montuschi et al. (2015), i pazienti furono classificati sulla base del profilo cognitivo e comportamentale in: SLA con cognizione normale (i.e., nessun deficit cognitivo); SLA con deficit delle funzioni esecutive (i.e., punteggi deficitari in due test volti a valutare le funzioni esecutive); SLA con deficit comportamentali (i.e., deficit comportamentali con o senza la presenza di punteggi deficitari in un solo test valutante le funzioni esecutive); SLA con deficit cognitivi non classificabili (i.e., deficit in un test valutante le funzioni esecutive e/o un test valutante le funzioni non esecutive con o senza deficit comportamentali).

Il presente studio si propose l'obiettivo di confrontare le prestazioni cognitive dei pazienti classificati in quattro gruppi sulla base del livello di compromissione motoria, come definito da Balendra et al. (2015).

Analisi Statistiche

Il test di Kolmogorov-Smirnov fu usato allo scopo di valutare la normalità della distribuzione delle variabili cliniche, demografiche e neuropsicologiche.

Le variabili demografiche e cliniche, siccome normalmente distribuite, furono comparate tra i 4 gruppi di pazienti SLA usando l'analisi della varianza (ANOVA) ad una via, quando continue, e il test del χ^2 quando categoriali (i.e., genere e sito d'esordio della malattia).

Le performance neuropsicologiche furono confrontate tra i quattro gruppi con il Kruskal-Wallis test (*H*-test) e le analisi post-hoc furono realizzate con il Mann-Whitney test (*U*-test). Per ridurre la probabilità dell'errore di I tipo associata ai confronti multipli fu usato il metodo di Bonferroni (0.05/numero di confronti).

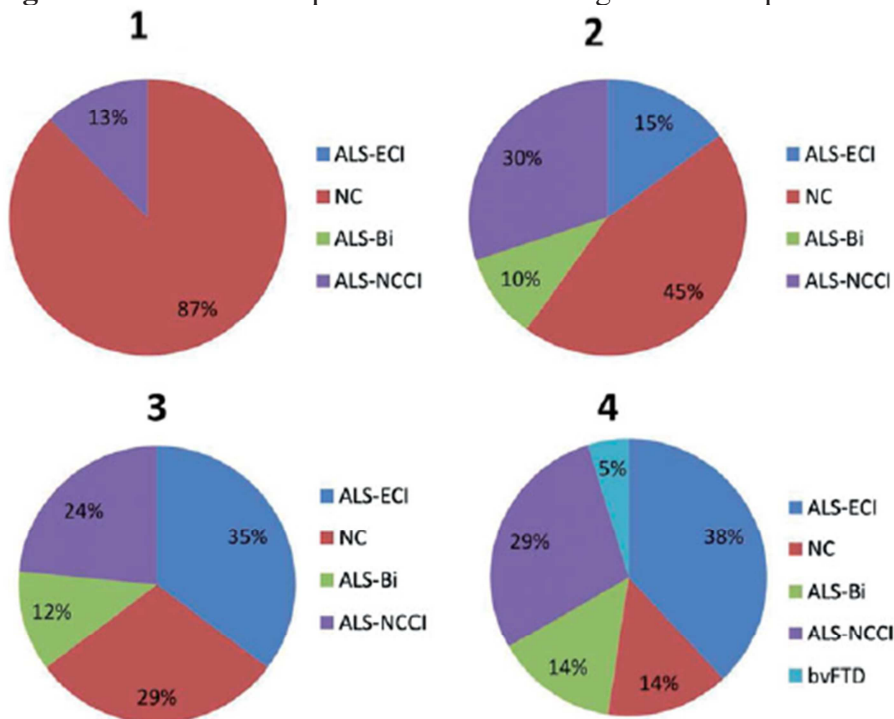
Risultati

Età, genere, scolarità e durata della malattia erano non significativamente diverse tra i gruppi.

Al contrario, ALSFRS-R e UMN erano significativamente diversi tra i gruppi, con maggiore disabilità motoria negli stadi più avanzati di malattia (Tabella 1).

La classificazione dei pazienti in relazione allo stato cognitivo è riportata in Figura 1.

Figura 1. Percentuali di pazienti con deficit cognitivi e comportamentali per ogni stadio di King.



Note. ALS-Bi, SLA con deficit comportamentali; ALS-ECI, SLA con deficit delle funzioni esecutive; ALS-NC, SLA con cognizione normale; ALS-NCCI, SLA con deficit cognitivi non classificabili.

Il Kruskal-Wallis test mostrò differenze significative tra i quattro gruppi nell'ACE-R [$\chi^2(3)$: 16.1, $p=0.001$], FAB [$\chi^2(3)$: 19.4, $p=0.001$], TMT B-A [$\chi^2(3)$: 13.0, $p=0.005$] e test di memoria di prosa [$\chi^2(3)$: 13.8, $p=0.003$].

L'analisi post-hoc mostrò che (Tabella 2): 1) lo stato cognitivo globale, indicizzato mediante l' ACE-R, era migliore nei pazienti in Stadio 1 rispetto ai pazienti in Stadio 3 o 4; 2) le funzioni esecutive, indicizzate mediante la FAB e il TMT B-A, dei pazienti in Stadio 2, 3 e 4 erano significativamente più compromesse di quelle in Stadio 1; 3) la memoria a lungo termine, esplorata con il test di memoria di prosa, dei pazienti in Stadio 1 era significativamente più deteriorata dei pazienti in Stadio 3 e 4. Non furono evidenziate differenze tra i 4 gruppi nelle funzioni visuospatiali e disordini comportamentali.

Tabella 2. Profilo neuropsicologico dei pazienti classificati nei quattro stadi di King. Per ogni test è riportata la media e la deviazione standard (DS) del punteggio grezzo al test, il numero totale di pazienti esaminati (*n*) e, in parentesi tonda, il numero di pazienti con un punteggio al test al di sotto del cutoff normativo. Le differenze statisticamente significative tra i gruppi, presi due a due, furono riportate in grassetto.

	Stadio 1	Stadio 2	Stadio 3	Stadio 4	1 vs. 2 <i>U-test (p)</i>	1 vs. 3 <i>U-test (p)</i>	1 vs. 4 <i>U-test (p)</i>	2 vs. 3 <i>U-test (p)</i>	2 vs. 4 <i>U-test (p)</i>	3 vs. 4 <i>U-test (p)</i>
<i>Stato Cognitivo Globale</i>										
ACE-R	90.2 (7.1) <i>n</i> = 14 (1)	85.0 (8.3) <i>n</i> = 20 (1)	74.9 (22.1) <i>n</i> = 17 (4)	71.7 (21.5) <i>n</i> = 18 (5)	84.5 (0.051)	38.0 (0.001)	36.0 (0.001)	130.5 (0.232)	115.0 (0.035)	135.5 (0.415)
<i>Funzioni esecutive</i>										
Digit span inverso	4.8 (0.8) <i>n</i> = 14 (1)	4.2 (1.1) <i>n</i> = 20 (2)	3.6 (1.0) <i>n</i> = 17 (3)	3.3 (1.7) <i>n</i> = 18 (5)	-	-	-	-	-	-
Stroop test (Errori)	0.2 (0.8) <i>n</i> = 14 (13)	3.1 (5.6) <i>n</i> = 20 (19)	2.2 (3.7) <i>n</i> = 17 (14)	2.7 (6.0) <i>n</i> = 18 (18)	-	-	-	-	-	-
Frontal Assessment Battery	16.8 (1.5) <i>n</i> = 14 (5)	13.6 (3.0) <i>n</i> = 16 (16)	12.3 (2.8) <i>N</i> = 13 (13)	11.6 (4.5) <i>n</i> = 13 (11)	33.0 (0.001)	12.0 (0.001)	26.0 (0.001)	76.5 (0.232)	78.0 (0.268)	78.0 (0.762)
Trail Making Test B-A	86.5 (35.3) <i>n</i> = 14	217.7 (171.1) <i>n</i> = 20	246.4 (178.5) <i>n</i> = 17	296.2 (162.5) <i>n</i> = 19	41.5 (0.062)	18.5 (0.004)	36.5 (0.001)	121.5 (0.208)	136.5 (0.088)	171.0 (0.839)
<i>Memoria</i>										
Test di memoria prosa	12.9 (3.5) <i>n</i> = 14.1 (1)	10.4 (3.8) <i>n</i> = 20 (1)	9.4 (2.2) <i>n</i> = 17 (3)	8.5 (3.3) <i>n</i> = 18 (4)	82.5 (0.043)	41.0 (0.001)	45.5 (0.002)	140.0 (0.373)	116.5 (0.063)	112.5 (0.184)
Digit span avanti	6.0 (1.5) <i>n</i> = 14 (3)	4.9 (1.8) <i>n</i> = 20 (9)	4.5 (1) <i>n</i> = 17 (9)	4.3 (1.7) <i>n</i> = 18 (8)	-	-	-	-	-	-
<i>Abilità Visuospaziali</i>										
RCPM	27.6 (2.7) <i>n</i> = 16 (0)	24.5 (5.5) <i>n</i> = 20 (4)	24.1 (6.2) <i>n</i> = 17 (4)	22.7 (6.2) <i>n</i> = 21 (5)	-	-	-	-	-	-
<i>Funzioni comportamentali</i>										
FrSBe punteggio totale	82.6 (14.4) <i>n</i> = 16 (0)	95.7 (23.6) <i>n</i> = 20 (0)	93.4 (23.2) <i>n</i> = 17 (0)	107.5 (24.9) <i>n</i> = 21 (0)	-	-	-	-	-	-

Note. ACE-R, Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised; FrSBe: Frontal Systems Behaviour; RCPM: Raven's Colored Progressive Matrices.

Discussione

Il presente studio supporta l'ipotesi che il deterioramento cognitivo, collegato alla degenerazione lobare frontotemporale, aumenta con l'incremento del livello di disabilità motoria.

Questi risultati sono in linea con precedenti studi trasversali (Abrahams et al., 1997; Abrahams et al., 2004; Jelsone-Swain et al., 2012; Machts et al., 2014; Montuschi et al., 2015) e longitudinali (Kilani et al., 2004; Abrahams et al., 2005; Schreiber et al., 2005; Elamin et al., 2011), che individuarono un ingravescente deterioramento delle funzioni esecutive e del linguaggio nei pazienti SLA, soprattutto in quelli con fenotipo bulbare (Montuschi et al., 2015) e pseudobulbare (Abrahams et al., 1997).

Inoltre, Schreiber et al. (2005) trovarono che i deficit cognitivi nella SLA progredivano nel tempo più lentamente dei deficit motori, mentre Elamin et al. (2011) mostrarono che deficit delle funzioni esecutive, all'esordio della malattia, erano associati ad un più rapido declino motorio.

L'affidabilità dei risultati del presente studio è in parte minacciata dall'impiego di test (e.g., ACE-R) non capaci di discriminare e correggere l'effetto della disabilità motoria sulla performance cognitiva (Goldstein and Abrahams, 2013), ma la scelta di una batteria neuropsicologica non specificamente sviluppata per i pazienti SLA è motivata dall'indisponibilità in Italia di test cognitivi adatti a tale patologia.

A tale proposito, l'Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS) è un test di screening cognitivo e comportamentale specificamente sviluppato per i pazienti SLA, ma validato solo in inglese e in tedesco (Abrahams et al., 2014; Lulè et al., 2015; Niven et al., 2015).

Il deterioramento delle funzioni esecutive osservato nel presente studio conferma precedenti evidenze circa il precoce deterioramento delle funzioni esecutive, già durante gli stadi iniziali della SLA (Abrahams et al., 2005; Elamin et al., 2011; Montuschi et al., 2015). In particolare, il confronto tra gruppi di pazienti SLA classificati in funzione del livello di disabilità motoria ha dimostrato che la FAB e il TMT B-A permettono di distinguere i primi stadi di disabilità motoria (Stadio 1) dagli stadi più avanzati (i.e., Stadio 3 e 4).

Sebbene la validità di questi risultati è sostanzialmente minacciata dal limitato numero di pazienti disponibili all'esecuzione dei test neuropsicologici, l'esplorazione del dominio mnestico ha suggerito che le performance cognitive peggiorano all'incremento del livello di disabilità motoria e sono in parte

determinate dalla compresenza di deficit delle funzioni esecutive, che negativamente impattano sui processi mnestici di codifica e riconoscimento (Raaphorst et al., 2010; Machts et al., 2014; Raaphorst et al., 2015).

Nessuna differenza nelle abilità visuospatiali e sintomi comportamentali (e.g., sintomi depressivi) è stata osservata tra i gruppi di pazienti affetti da SLA. Questo dato è confermato da un crescente corpo di evidenze a favore del marginale impatto della malattia sulle abilità visuospatiali (Montuschi et al., 2015), similmente a quanto osservato nei pazienti affetti da DFT (Goldstein et al., 2013).

Jones et al. (2014) studiarono la presenza di sintomi neuropsichiatrici in un campione di 214 pazienti SLA e trovarono che ansia e depressione incrementavano al progredire del livello di disabilità motoria indicizzato mediante la stadiazione proposta da Balendra et al. (2015). Le differenze tra questi risultati e i precedenti possono essere attribuite alle scale impiegate per misurare la depressione (i.e., Hospital Anxiety and Depression Scale vs. BDI-II).

Lo studio condotto presenta diverse limitazioni tra cui 1) la ridotta ampiezza campionaria, 2) la natura monocentrica, 3) il disegno di ricerca trasversale e 4) il protocollo neuropsicologico non contenete test specificamente sviluppati per la SLA.

STUDIO 2: Versione italiana dell' Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS): dati normativi italiani e punteggi equivalenti

Introduzione

I cambiamenti del profilo cognitivo e comportamentale nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) sono ampiamente riconosciuti come parte integrante del decorso della malattia (Goldstein e Abrahams, 2013). Recenti studi hanno dimostrato la presenza di deficit delle funzioni esecutive (Abrahams et al., 2000; Raaphorst et al., 2010), linguaggio (Taylor et al., 2013) e cognizione sociale (Cavallo et al., 2011; Girardi et al., 2011; Abrahams, 2012; Abrahams et al., 2014), mentre una limitata proporzione di pazienti (5-15%) risponde ai criteri per la diagnosi della variante comportamentale della Demenza Frontotemporale (vcDFT) (Bak e Hodges, 2001).

Tuttavia, il profilo cognitivo dei pazienti SLA rimane in parte sconosciuto a causa dell'inadeguatezza delle tradizionali batterie neuropsicologiche o dei test di screening disponibili, considerati inadatti per pazienti con severe difficoltà nella loquela, nello scrivere e nel disegnare (Abrahams et al., 2014; Niven et al., 2015).

L'Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) è stato recentemente sviluppato allo scopo d'identificare i cambiamenti cognitivi e comportamentali dei pazienti affetti da grave disabilità motoria (Abrahams et al., 2014). L'ECAS è un test di screening rapido (15-20 minuti) includente una sezione volta a valutare i domini cognitivi solitamente compromessi nella SLA (i.e., funzioni esecutive, cognizione sociale, fluenza verbale e linguaggio) e una sezione dedicata ai domini cognitivi meno frequentemente alterati nella malattia (i.e., memoria e abilità visuospaziali). Più alti punteggi all'ECAS indicano più alti livelli di funzionamento cognitivo globale.

Inoltre, una sezione dell'ECAS contiene una breve intervista rivolta al caregiver allo scopo di valutare i sintomi comportamentali e psicotici (Rascovsky et al., 2011).

L'ECAS è stato tradotto in diverse lingue (Abrahams et al., 2014; Lulè et al., 2015; Poletti et al., 2016), ma nessuno studio normativo italiano è stato condotto con il metodo basato sulla regressione e quello dei punteggi equivalenti.

Il presente studio si propone di fornire dati normativi stratificati per età, scolarità e genere in un campione di persone sane. In linea con le procedure statistiche adottate per molti test neuropsicologici impiegati in Italia (Spinnler e Tognoni, 1987), una griglia di correzione fu sviluppata per quantificare e correggere il peso delle variabili sociodemografiche sui punteggi grezzi ottenuti al test. Inoltre, una griglia per convertire i punteggi corretti in equivalenti fu proposta, allo scopo di confrontare le prestazioni cognitive all'ECAS con le prestazioni ad altri test cognitivi comunemente usati in Italia.

Metodi

Partecipanti

Il campione normativo era costituito da partecipanti che non avevano pregresse o attuali malattie neurologiche o psichiatriche (e.g., abuso di alcol o droga, depressione o disturbi psichiatrici, danni cerebrali, ictus e demenza) e con un punteggio corretto al Montreal Cognitive Assessment (MoCA; Nasreddine et al., 2005; Santangelo et al., 2015) superiore a 15.5.

Non furono esclusi individui con ipertensione e diabete di tipo II ben compensato per evitare che il campione fosse costituito da soggetti “supernormali”.

Duecentosettanta sette soggetti di nazionalità italiana, ugualmente distribuiti per età (range d'età: 30-79 anni), genere (151 donne e 126 uomini) e livello d'istruzione (dalla scuola primaria all'università) presero parte a questo studio.

L'età media del campione era di 55.25 anni (DS 13.15) mentre il livello di educazione medio era di 10.88 anni (DS 4.97). Il punteggio medio del campione al MoCA corretto era di 23.94 (DS 3.31).

La distribuzione del campione per età, scolarità e genere fu riportata in Tabella 1.

Il consenso informato fu ottenuto da tutti i partecipanti inclusi nello studio.

Tabella 1. Distribuzione del campione per età, scolarità e genere.

	Età, anni					Totale
	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	
Scolarità						
1 – 5 anni						
maschi	-	3	3	4	12	22
femmine	-	4	7	8	9	28
6 – 8 years						
maschi	-	15	14	6	4	39
femmine	-	13	19	6	9	47
9 – 13 anni						
maschi	4	10	16	6	2	38
femmine	6	19	13	6	2	46
>13 anni						
maschi	5	5	6	5	6	27
femmine	6	8	5	5	6	30
Totale						
maschi	9	33	39	21	24	126
femmine	12	44	44	25	26	151

Materiali e procedure

Tutti i partecipanti furono valutati individualmente in una stanza silenziosa e furono sottoposti alla versione italiana dell'ECAS e del MoCA (Santangelo et al., 2015).

L'ECAS consiste di 15 test volti ad esplorare: (1) le funzioni esecutive e la cognizione sociale (0-48 punti), con il digit span inverso, test di alternanza, test di completamento frasi e test di cognizione sociale; (2) la fluenza verbale (0-24 punti) con il test di fluenza verbale fonologica per la lettera “S” e “C”; (3) il linguaggio (0-28 punti) con il test di denominazione, il test di comprensione e lo spelling; (4) la memoria (0-24 punti) con il test di rievocazione immediata, il test di rievocazione differita e il test di riconoscimento; (5) abilità visuospaziali (0-12 punti), con il test di conteggio punti, il test di conteggio cubi e posizione numeri.

La forma orale (N= 156) e quella scritta (N= 121) dell'ECAS furono somministrate a due sottocampioni di soggetti sani al fine di produrre una distribuzione di punteggi bilanciata e rappresentativa di ambo le versioni del test.

Una tabella per il test di fluenza-lettera S (Tabella 2) ed una per il test di fluenza-lettera C (Tabella 3) fu fornita per la conversione dell'Indice di Fluenza Verbale (IFV) in punteggio di fluenza convertito.

Tabella 2. Griglia per convertire l'Indice di Fluenza Verbale (IFV) in punteggio di fluenza convertito-lettera S.

Calcolo dell' Indice di Fluenza Verbale (IFV): Se orale: IFV= $\frac{60 \text{ secondi} - \text{n. di secondi per leggere a voce alta}}{\text{n. di parole correttamente generate}}$ Se scritto: IFV= $\frac{120 \text{ secondi} - \text{n. di secondi per leggere a voce alta}}{\text{n. di parole correttamente generate}}$	Griglia di conversione		
	ORALE (IFV)	SCRITTO (IFV)	Punteggio
	≥ 14	≥ 17	0
	$9.5 \leq \text{IFV} < 14$	$13.71 \leq \text{IFV} < 17$	2
	$7 \leq \text{IFV} < 9.5$	$8.09 \leq \text{IFV} < 13.71$	4
	$6.11 \leq \text{IFV} < 7$	$6.5 \leq \text{IFV} < 8.09$	6
	$4.42 \leq \text{IFV} < 6.11$	$4.5 \leq \text{IFV} < 6.5$	8
	$3.6 \leq \text{IFV} < 4.42$	$3.41 \leq \text{IFV} < 4.5$	10
	< 3.6	< 3.41	12

Tabella 3. Griglia per convertire l'Indice di Fluenza Verbale (IFV) in punteggio di fluenza convertito-lettera C.

Calcolo dell' Indice di Fluenza Verbale (IFV): Se orale: IFV= $\frac{60 \text{ secondi} - \text{n. di secondi per leggere a voce alta}}{\text{n. di parole correttamente generate}}$ Se scritto: IFV= $\frac{120 \text{ secondi} - \text{n. di secondi per leggere a voce alta}}{\text{n. di parole correttamente generate}}$	Griglia di conversione		
	ORALE (IFV)	SCRITTO (IFV)	Punteggio
	≥ 50	≥ 104	0
	$29.5 \leq \text{IFV} < 50$	$53 \leq \text{IFV} < 104$	2
	$28 \leq \text{IFV} < 29.5$	$36.67 \leq \text{IFV} < 53$	4
	$19.33 \leq \text{IFV} < 28$	$27 \leq \text{IFV} < 36.67$	6
	$11.6 \leq \text{IFV} < 19.33$	$18 \leq \text{IFV} < 27$	8
	$9.67 \leq \text{IFV} < 11.6$	$14 \leq \text{IFV} < 18$	10
	< 9.67	< 14	12

L'IFV fu calcolato, come nella versione originale del test, con la seguente procedura: dopo aver completato il test di fluenza verbale, ai soggetti fu chiesto di leggere (nella versione orale) o copiare (nella versione scritta) le loro stesse risposte il più velocemente possibile, così da ottenere una condizione di controllo motorio attraverso cui stimare l'IFV [(tempo totale per l'esecuzione del test – tempo per copiare o leggere le parole)/numero di parole corrette generate].

Per esempio, un partecipante che genera 5 parole corrette nella versione orale del test di fluenza-lettera S, e capace di leggere le risposte in 15 secondi, otterrà un IFV di 9 $[(60-15)/5]$ ed un corrispondente punteggio di Fluenza di 4.

Analisi Statistiche

L'analisi di regressione fu usata per valutare l'influenza di genere, età e scolarità sulle prestazioni cognitive all'ECAS e alle sue sottoprove. Per l'età e la scolarità, oltre a studiare l'effetto lineare delle variabili,

furono provate diverse trasformazioni matematiche (e.g., quadratica, cubica, logaritmica, reciproca), e fu introdotta nel modello quella più significativa ad un'analisi della regressione. In seguito, i predittori (quando opportuno dopo trasformazione) furono introdotti in un modello lineare complessivo, in cui la loro significatività fu valutata al netto dell'effetto delle altre due. Per ridurre il rischio di errore di I tipo fu applicata la correzione di Bonferroni per confronti multipli ($0.05/3 = 0.017$).

Una volta definito il modello per ogni test, un'equazione di regressione fu sviluppata al fine di correggere il punteggio grezzo di ogni soggetto sulla base delle variabili sociodemografiche. I punteggi corretti furono disposti in ordine crescente e l'integrale di probabilità di Wilks (1941) fu usato per individuare il limite di tolleranza esterno (o cut-off), necessario per definire quando una prestazione cognitiva è nella norma con un livello di confidenza stabilito (i.e., 95%). Il cut-off può essere definito come la soglia al di sotto della quale la probabilità che il punteggio ottenuto appartenga alla popolazione normale è meno del 5%.

Inoltre, in linea con la procedura descritta da Ackermann (1985), il limite di tolleranza interno e l'area di incertezza, nella quale non è possibile esprimere un giudizio di normalità o patologia, furono ulteriormente definiti.

Per facilitare la correzione dei punteggi grezzi, una griglia di correzione fu costruita per ogni combinazione di età, scolarità e genere. Dal momento che i punteggi corretti sono informativi quando standardizzati, una tabella per la conversione dei punteggi corretti in punteggi equivalenti (PE) fu fornita, in cui: 0= punteggi uguali o inferiori al limite di tolleranza esterno (5%); 4= punteggi al di sopra della mediana dell'intero campione; 1, 2 e 3 furono ottenuti dividendo in tre parti uguali l'area della distribuzione tra 0 e 4 (Spinnler e Tognoni, 1987).

Per le prove di fluenza verbale, una tabella per convertire l'IFV in punteggio di fluenza fu sviluppata considerando i punteggi dei 277 partecipanti del campione normativo. A tale fine fu impiegata una metodologia non parametrica (Wilks, 1941), analoga a quella usata per ottenere i PE. Infatti, fu assegnato un punteggio convertito di 0 a IFV al di sopra del quale dovrebbe esserci almeno il 95% della popolazione e un punteggio convertito di 12 per IFV più bassi della mediana; quindi la distribuzione di IFV inclusi tra 0

e 12 fu diviso in cinque regioni con uguale densità di osservazioni, assegnando loro un punteggio convertito di 2, 4, 6, 8 e 10.

Le correlazioni non parametriche di Spearman furono eseguite sia per valutare l'associazione tra i punteggi corretti all'ECAS e al MoCA sia l'associazione tra i 15 test costituenti l'ECAS. La grandezza dell'effetto per i coefficienti di correlazione fu definita seguendo tali criteri: $r_{rho} < 0.3$ debole; $r_{rho} = 0.3 - 0.5$ moderata; $r_{rho} > 0.5$ forte (Cohen, 1988).

Risultati

Le statistiche descrittive furono riportate in Tabella 4.

Tabella 4. Statistiche descrittive.

Test	Media	DS	Mediana	Range (min – max)
ECAS Totale	102.95	19.54	108	30 - 131
SLA-SPECIFICI	76.86	15.97	81	24 - 97
SLA NON-SPECIFICI	26.09	4.93	27	6 - 35
<i>Domini cognitivi:</i>				
Funzioni esecutiv	33.78	8.52	36	6 - 46
Digit Span Inverso	5.38	1.758	5	0 - 11
Alternanza	8.74	4.26	12	0 - 12
Completamento frasi	8.96	3.29	10	0 - 12
Cognizione sociale	10.71	2.45	12	0 - 12
Fluenza verbale	18.82	5.91	22	0 - 24
P. Fluenza - lettera S	9.44	3.32	10	0 - 12
P. Fluenza- lettera C	9.39	3.36	10	0 - 12
Linguaggio	24.25	3.8	25	11 - 28
Denominazione	6.78	1.38	7	2 - 8
Comprensione	7.55	0.75	8	4 - 8
Spelling	9.92	2.75	11	0 - 12
Memoria	15.03	4.29	16	0 - 23
Richiamo immediato	4.97	2.06	5	0 - 10
Richiamo differito	7.78	2.65	8	0 - 10
Riconoscimento	2.28	1.23	2	0 - 4
A. Visuospatiali	11.06	1.36	12	5 - 12
Conteggio punti	3.84	0.48	4	0 - 4
Conteggio cubi	3.39	0.943	4	0 - 4
Posizione numeri	3.84	0.528	4	0 - 4

Note. DS, Deviazione Standard; P. Fluenza, Punteggio di Fluenza.

Le analisi di regressione suggerirono che la radice quadrata della scolarità e la trasformazione logaritmica dell'età ($\log_{10}(100 - \text{età})$) erano le più significativamente associate alle variabili dipendenti considerate. Eccetto che il test di conteggio punti, l'influenza della scolarità era sempre significativa, mentre l'età fu in grado di spiegare una significativa quota di varianza nei test di digit span inverso, completamento frasi, fluenza verbale – lettera S, denominazione, comprensione e conteggio cubi. Inoltre, l'effetto lineare del genere si dimostrò essere significativo solo per il digit span inverso, conteggio cubi e test di posizione numeri (Appendice A e B).

Considerando questi risultati, furono fornite le formule per la conversione dei punteggi grezzi in corretti (Appendice C).

Per un campione di 277 partecipanti e impiegando la procedura descritta da Ackermann (1985), i limiti di tolleranza interni ed esterni sono definiti dai valori corrispondenti all'8^a e alla 20^a peggiore osservazione (Tabella 5).

Tabella 5. Limiti di tolleranza esterni ed interni.

	Task	L.T. Esterno	Puntegi soglia	L.T. Interno
ECAS Totale		67.06	67.07 – 80.39	80.4
SLA-SPECIFICI		48.81	48.82 – 56.52	56.53
SLA NON-SPECIFICI		15.6	15.61 – 19.40	19.41
<i>Domini cognitivi:</i>				
Funzioni esecutive		18.29	18.3 – 21.80	21.81
	Digit Span Inverso	2.71	2.72 – 3.24	3.25
	Alternanza	0.76	0.77 – 1.75	1.76
	Completamento frasi	2.15	2.16 – 3.97	3.98
	Cognizione sociale	3.57	3.58 – 6.39	6.4
Fluenza verbale		7.26	7.27 – 10.26	10.27
	Fluenza - lettera S	2.64	2.65 – 4.82	4.83
	Fluenza - lettera C	1.87	1.88 – 3.20	3.21
Linguaggio		15.46	15.47 – 18.66	18.67
	Denominazione	3.52	3.53 – 4.65	4.66
	Comprensione	5.72	5.73 – 6.57	6.58
	Spelling	3.44	3.45 – 5.78	5.79
Memoria		4.83	4.84 – 9.13	9.14
	Richiamo immediato	1.55	1.56 – 2.07	2.08
	Richiamo differito	0.56	0.57 – 3.69	3.7
	Riconoscimento differito	0.16	0.17 – 0.41	0.42
A. Visuospatiali		7.81	7.82 – 8.88	8.89
	Conteggio cubi	1.08	1.09 – 1.86	1.87
	Posizione numeri	2.92	2.93 – 3.07	3.08

Note. A, abilità; L.T., Limite di Tolleranza.

Punteggi all'ECAS più bassi o uguali al limite di tolleranza esterno definiscono prestazioni cognitive anormali, valori più alti del limite di tolleranza interno indicano performance nella norma, mentre valori inclusi tra il limite di tolleranza interno e quello esterno indicano performance cognitive al limite della normalità, che nel presente studio furono ottenute dal 4.33% del campione.

Una griglia di correzione per ogni combinazione di età e scolarità fu prodotta al fine di facilitare la correzione di soggetti non appartenenti al campione (Tabella 6 per il punteggio totale all'ECAS e ai suoi domini e Tabella 7 per i singoli test dell'ECAS).

Tabella 6. Griglia correzione per il punteggio totale all' Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) e per i suoi domini.

Scolarità (anni)	Età (anni)				
	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79
ECAS Totale					
1 - 5	*15.04	17.06	19.5	22.54	26.62
6 - 8	*2.2	4.23	6.66	9.71	13.78
9 - 13	-6.68	-4.65	-2.22	0.82	4.89
>13	-14.99	-12.96	-10.53	-7.48	-3.41
SLA-SPECIFICI					
1 - 5	*12.45	14.01	15.88	18.22	21.35
6 - 8	*2.02	3.58	5.45	7.79	10.92
9 - 13	-5.19	-3.64	-1.77	0.56	3.7
>13	-11.95	-10.39	-8.52	-6.18	-3.05
SLA NON-SPECIFICI					
1 - 5	*2.55	3.03	3.60	4.31	5.27
6 - 8	*0.16	0.63	1.2	1.92	2.87
9 - 13	-1.5	-1.02	-0.45	0.25	1.21
> 13	-3.05	-2.57	-2	-1.29	-0.33
Funzioni esecutive					
1 - 5	*5.48	6.3	7.28	8.51	10.16
6 - 8	*0.67	1.49	2.47	3.7	5.35
9 - 13	-2.65	-1.83	-0.85	0.37	2.01
> 13	-5.77	-4.95	-3.97	-2.74	-1.09
Fluenza verbale					
1 - 5	*4.88	5.23	5.65	6.17	6.87
6 - 8	*1.22	1.57	1.99	2.51	3.21
9 - 13	-1.3	-0.95	-0.54	-0.01	0.68
> 13	-3.67	-3.32	-2.91	-2.38	-1.68
Linguaggio					
1 - 5	*2.03	2.43	2.92	3.53	4.35
6 - 8	*0.07	0.48	0.97	1.58	2.4
9 - 13	-1.27	-0.86	-0.37	0.23	1.05
> 13	-2.53	-2.13	-1.64	-1.03	-0.21
Memoria					
1 - 5	*2	2.34	2.76	3.28	3.97
6 - 8	*0.16	0.51	0.93	1.44	2.14
9 - 13	-1.10	-0.75	-0.34	0.17	0.87
> 13	-2.28	-1.94	-1.52	-1	-0.31
Abilità visuospatiali (maschi)					
1 - 5	*0.29	0.43	0.59	0.80	1.08
6 - 8	*-0.25	-0.12	0.04	0.25	0.52
9 - 13	-0.64	-0.50	-0.33	-0.13	0.14
> 13	-0.99	-0.86	-0.69	-0.48	-0.21
Abilità visuospatiali (femmine)					
1 - 5	*0.70	0.83	1	1.21	1.48
6 - 8	*0.14	0.28	0.45	0.65	0.93
9 - 13	-0.23	-0.09	0.06	0.27	0.55
> 13	-0.59	-0.45	-0.28	-0.08	0.19

I valori segnati con l'asterisco (*) dovrebbero essere considerati con cautela perchè essi furono stimati mediante l'impiego dell' equazione per la stima del punteggio corretto.

Tabella 7. Griglia correzione per i punteggi ottenuti ai singoli test dell' Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS).

Scolarità (anni)	Età (anni)				
	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79
Digit span inverso (maschi)					
1 - 5	* 0.79	0.94	1.12	1.35	1.65
6 - 8	* -0.13	0.01	0.2	0.42	0.73
9 - 13	-0.77	-0.62	-0.44	-0.21	0.08
>13	-1.37	-1.22	-1.04	-0.81	-0.51
Digit span inverso (femmine)					
1 - 5	* 1.3	1.46	1.64	1.86	2.17
6 - 8	* 0.38	0.53	0.71	0.94	1.24
9 - 13	-0.26	-0.11	0.07	0.29	0.6
>13	-0.86	-0.71	-0.52	-0.3	0
Alternanza					
1 - 5	* 3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
6 - 8	* 1.14	1.14	1.14	1.14	1.14
9 - 13	-0.21	-0.21	-0.21	-0.21	-0.21
>13	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48
Completamento frasi					
1 - 5	* 1.2	1.5	1.85	●	●
6 - 8	* -0.04	0.25	0.60	1.05	1.65
9 - 13	-0.91	-0.61	-0.25	0.19	0.78
> 13	-1.72	-1.42	-1.06	-0.61	-0.02
Cognizione sociale					
1 - 5	* 1.62	1.62	1.62	1.62	1.62
6 - 8	* 0.59	0.59	0.59	0.59	0.59
9 - 13	-0.11	-0.11	-0.11	-0.11	-0.11
> 13	-0.77	-0.77	-0.77	-0.77	-0.77
Fluenza - lettera S					
1 - 5	* 2.21	2.49	●	●	●
6 - 8	* 0.35	0.63	0.96	1.38	1.94
9 - 13	-0.92	-0.64	-0.31	0.1	0.66
> 13	-2.12	-1.85	-1.51	-1.09	-0.53
Fluenza – lettera C					
1 - 5	1.62	1.62	1.62	1.62	1.62
6 - 8	0.59	0.59	0.59	0.59	0.59
9 - 13	-0.11	-0.11	-0.11	-0.11	-0.11
> 13	-0.77	-0.77	-0.77	-0.77	-0.77
Denominazione					
1 - 5	* 0.25	0.40	0.58	0.81	1.12
6 - 8	* -0.15	0	0.17	0.40	0.71
9 - 13	-0.44	-0.28	-0.10	0.12	0.42
> 13	-0.70	-0.55	-0.37	-0.14	0.16
Comprensione					
1 - 5	* 0.27	0.34	0.43	0.54	0.68
6 - 8	* -0.01	0.05	0.14	0.24	0.39
9 - 13	-0.22	-0.14	-0.06	0.04	0.19
> 13	-0.40	-0.33	-0.24	-0.14	0
Spelling					
1 - 5	* 2.26	2.26	2.26	2.26	2.26

6 - 8	*0.83	0.83	0.83	0.83	0.83
9 - 13	-0.15	-0.15	-0.15	-0.15	-0.15
> 13	-1.08	-1.08	-1.08	-1.08	-1.08
Richiamo immediato					
1 - 5	●	●	●	●	●
6 - 8	*0.62	0.62	0.62	0.62	0.62
9 - 13	-0.11	-0.11	-0.11	-0.11	-0.11
> 13	-0.81	-0.81	-0.81	-0.81	-0.81
Richiamo differito					
1 - 5	*1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
6 - 8	*0.41	0.41	0.41	0.41	0.41
9 - 13	-0.07	-0.07	-0.07	-0.07	-0.07
> 13	-0.53	-0.53	-0.53	-0.53	-0.53
Riconoscimento differito					
1 - 5	*0.65	0.65	0.65	0.65	0.65
6 - 8	*0.24	0.24	0.24	0.24	0.24
9 - 13	-0.04	-0.04	-0.04	-0.04	-0.04
> 13	-0.31	-0.31	-0.31	-0.31	-0.31
Conteggio cubi (maschi)					
1 - 5	*0.10	0.18	0.28	0.40	0.56
6 - 8	*-0.19	-0.11	-0.01	0.10	0.26
9 - 13	-0.40	-0.32	-0.22	-0.10	0.06
> 13	-0.59	-0.51	-0.41	-0.29	-0.13
Conteggio cubi (femmine)					
1 - 5	*0.39	0.47	0.57	0.69	0.85
6 - 8	*0.09	0.17	0.27	0.39	0.55
9 - 13	-0.11	-0.02	0.06	0.18	0.35
> 13	-0.30	-0.22	-0.12	0	0.15
Posizione numeri (maschi)					
1 - 5	*0.23	0.23	0.23	0.23	0.23
6 - 8	*0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
9 - 13	-0.09	-0.09	-0.09	-0.09	-0.09
> 13	-0.22	-0.22	-0.22	-0.22	-0.22
Posizione numeri (femmine)					
1 - 5	*0.37	0.37	0.37	0.37	0.37
6 - 8	*0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
9 - 13	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
> 13	-0.08	-0.08	-0.08	-0.08	-0.08

La griglia di conversione dei punteggi corretti in PE, la densità delle osservazioni e la frequenza cumulata per ogni PE furono mostrati in Tabella 8 e Tabella 9.

Tabella 8. Punteggi equivalenti (PE) per il punteggio totale all' Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) e per i suoi domini.

PE	Intervallo	Frequenza cumulata	Densità
ECAS totale			
0	≤67.06	8	8
1	67.07-82.4	28	20
2	82.41-95.22	73	45
3	95.23-105.4	139	66
4	>105.4	277	138
SLA-SPECIFICI			
0	≤48.81	8	8
1	48.82-59.66	28	20
2	59.67-70.85	73	45
3	70.86-78.2	139	66
4	>78.2	277	138
SLA NON-SPECIFICI			
0	≤15.6	8	8
1	15.61-20.97	28	20
2	20.98-24.16	73	45
3	24.17-26.67	139	66
4	>26.67	277	138
Funzioni esecutive			
0	≤18.29	8	8
1	18.30-23.88	28	20
2	23.89-29.76	73	45
3	29.77-34.8	139	66
4	>34.8	277	138
Fluenza verbale			
0	≤7.26	8	8
1	7.27-11.44	28	20
2	11.45-16.19	73	45
3	16.20-19.92	139	66
4	>19.92	277	138
Linguaggio			
0	≤15.46	8	8
1	15.47-19.95	28	20
2	19.96-22.79	73	45
3	22.80-24.91	139	66
4	>24.91	277	138
Memoria			
0	≤4.83	8	8
1	4.84-10.07	28	20
2	10.08-13.36	73	45
3	13.37-15.52	139	66
4	>15.52	277	138
Abilità visuospatiali			
0	≤7.81	8	8
1	7.82-9.42	28	20
2	9.43-10.57	73	45
3	10.58-11.38	139	66
4	>11.38	277	138

Table 9. Punteggi equivalenti (PE) per i punteggi ottenuti ai singoli test dell' Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS).

PE	Intervallo	Frequenza cumulata	Densità
Digit span inverso			
0	≤ 2.71	8	8
1	2.72-3.53	28	20
2	3.54-4.46	73	45
3	4.47-5.34	139	66
4	> 5.34	277	138
Alternanza			
0	≤ 0.76	8	8
1	0.77-2.76	35	23
2	2.77-6.97	79	44
3	6.98-9.88	139	60
4	> 9.88	277	138
Completamento frasi			
0	≤ 2.15	8	8
1	2.16-4.51	28	20
2	4.52-7.37	73	45
3	7.38-9.76	139	66
4	> 9.76	277	138
Cognizione sociale			
0	≤ 3.57	8	8
1	3.58-7.28	28	20
2	7.29-10.53	73	45
3	10.54-11.57	139	66
4	> 11.57	277	138
Fluenza- lettera S			
0	≤ 2.64	8	8
1	2.65-5.51	28	20
2	5.52-7.85	73	45
3	7.86-10.04	139	66
4	> 10.04	277	138
Fluenza- lettera C			
0	≤ 1.87	8	8
1	1.88-4.23	28	20
2	4.24-8.32	73	45
3	8.33-9.99	139	66
4	> 9.99	277	138
Denominazione			
0	≤ 3.52	8	8
1	3.53-4.94	28	20
2	4.95-6.17	73	45
3	6.18-7.04	139	66
4	> 7.04	277	138

Per quanto riguarda il test di conteggio punti, fu osservato che il 97.5% del campione ottenne un punteggio grezzo di 3 punti; a causa di questo effetto pavimento, un punteggio grezzo sotto 3 può essere considerato come cut-off per definire una performance deficitaria.

Per individui con caratteristiche demografiche non incluse nella griglia di correzione, è possibile usare la formula riportata in Appendice C per il calcolo diretto del punteggio corretto, benché tale procedura richieda cautela nell'applicazione.

I punteggi corretti al MoCA erano positivamente correlati con i punteggi corretti all'ECAS ($r_{\text{rho}} = 0.669$, $p < 0.0001$).

I punteggi grezzi ai test erano da debolmente a moderatamente correlati tra loro ($r_{\text{rho}} = 0.125-0.477$); forti correlazioni ($r_{\text{rho}} = 0.566$) furono trovate tra il test di fluenza - lettera S e il test di fluenza - lettera C (Appendice D).

Discussione

L'ECAS è un test di screening utile per esaminare le funzioni cognitive e comportamentali solitamente compromesse nella SLA (Ringholz et al., 2005; Strong et al., 2009; Ardila et al., 2010; Raaphorst et al., 2010; Goldstein e Abrahams, 2013), ma anche i domini cognitivi raramente interessati durante il decorso della malattia.

Per favorire la diffusione e l'uso nella pratica clinica dell'ECAS, sono stati reclutati 277 soggetti sani con un punteggio al MoCA >15.50 (Santangelo et al., 2015) ugualmente distribuiti per età, scolarità e genere (Ardila et al., 2010).

Nel presente studio, il punteggio medio all'ECAS è più basso rispetto al dato fornito da Abrahams et al. (2014) (102.95 ± 19.54 vs. 118 ± 6.64). Questa discrasia è in parte attribuibile alle differenze tra il livello d'istruzione dei due campioni impiegati (10.88 ± 4.97 vs. 12.28 ± 2.52).

Inoltre, i cut-off proposti nel presente studio sono più bassi di quelli riportati in un recente studio di validazione italiana dell'ECAS (Poletti et al., 2016). Tali discrepanze sono imputabili alle procedure statistiche impiegate (non parametriche vs. parametriche) e alle differenze nelle caratteristiche demografiche dei due campioni.

Inoltre, il presente studio ha sviluppato le tabelle di correzione, punteggi equivalenti e relativi cut-off dei domini cognitivi e test contenuti nell'ECAS.

Considerando quanto detto, è degno di nota che la versione italiana dell'ECAS standardizzata da Poletti et al. (2016) include, conformemente alla versione originale del test (Abrahams et al., 2014) e a quella tedesca (Lulè et al., 2015), il test di spelling. Dal momento che la lingua italiana è trasparente (i.e., regolare corrispondenza grafema-fonema), il test di spelling potrebbe essere poco adatto a rilevare i deficit di linguaggio in Italia, differentemente da quanto accade per le lingue opache (e.g., inglese, tedesco). Per queste ragioni sarebbe auspicabile che futuri studi considerassero la possibilità di sostituire il test di spelling con altri test più adatti per esplorare il dominio del linguaggio in una lingua come l'italiano (e.g., test di giudizio grammaticale; (Ash et al., 2015)).

Come nei precedenti studi di validazione del test (Abrahams et al., 2014; Lulè et al., 2015; Poletti et al., 2016), il presente studio ha trovato che l'età e la scolarità associati alle performance cognitive dell'ECAS, mentre il genere associato al solo dominio visuospatiale, con un vantaggio dei maschi sulle donne. Quest'ultimo risultato è coerente con quanto riportato in precedenti studi normativi su test volti a valutare le abilità visuospatiali (Burton et al., 2005; Ganley et al., 2014; Trojano et al., 2015).

I risultati del presente studio confermano la necessità di considerare l'influenza delle variabili sociodemografiche sulle prestazioni cognitive e di ponderare i punteggi grezzi in funzione di tali variabili, particolarmente quelli ottenuti dai soggetti più anziani e meno scolarizzati (Capitani et al., 1997).

La correlazione significativa tra i punteggi corretti all'ECAS totale e quelli al MoCA supporta l'idea che i due test di screening misurino un costrutto simile ovvero la cognizione globale, ma l'ECAS diversamente dal MoCA e da altri test di screening disponibili (e.g., Addenbrooke's Cognitive Examination Revised; Mioshi et al., 2006; Siciliano et al., 2016) pondera l'impatto del deficit motorio sulle prestazioni cognitive (Lulè et al., 2015).

In conclusione, il presente studio propone, ai clinici italiani, dati normativi per l'ECAS permettendo il pieno impiego di questo strumento in ambito clinico e di ricerca.

Appendice A. Gli effetti di età, scolarità e genere sul punteggio totale e i domini dell' Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS).

ECAS totale			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 60.43$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 169.99$	$p < 0.001$
	genere	$F (1,275) = 0.03$	$p = 0.858$
regressione multipla:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 18.437$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 113.95$	$p < 0.001$
SLA-SPECIFICI			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 56.02$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 164.24$	$p < 0.001$
	genere	$F (1,275) = 0.03$	$p = 0.846$
regressione multipla:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 16.03$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 110.83$	$p < 0.001$
SLA NON-SPECIFICI			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 38.27$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 77.35$	$p < 0.001$
	genere	$F (1,275) = 0$	$p = 0.935$
regressione multipla:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 12.03$	$p = 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 47.72$	$p < 0.001$
Funzioni esecutive			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 45.75$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 111.63$	$p < 0.001$
	genere	$F (1,275) = 0.19$	$p = 0.659$
regressione multipla:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 13.49$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 72.53$	$p < 0.001$
Fluenza verbale			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 31.43$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 120.57$	$p < 0.001$
	genere	$F (1,275) = 1.39$	$p = 0.239$
regressione multipla:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 5.06$	$p = 0.025$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 86.23$	$p < 0.001$
Linguaggio			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 47.64$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 94.04$	$p < 0.001$
	genere	$F (1,275) = 0$	$p = 0.985$
regressione multipla:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 16.14$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 57.86$	$p < 0.001$
Memoria			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 26.62$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 55.35$	$p < 0.001$
	genere	$F (1,275) = 0.69$	$p = 0.405$
regressione multipla:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 7.66$	$p = 0.006$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 33.55$	$p < 0.001$

Continua

Appendice A. Continuo.

A. Visuospatiali			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 33.32$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 57.3$	$p < 0.001$
	genere	$F (1,275) = 5.75$	$p = 0.017$
regressione multipla:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,273) = 13.06$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,273) = 32.65$	$p < 0.001$
	genere	$F (1,273) = 7.845$	$p = 0.005$

Note. A. Visuospatiali, Abilità Visuospatiali.

Appendice B. Gli effetti di età, scolarità e genere sul punteggio ai singoli test dell' Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS).

Digit Span Inverso			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 35.01$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 93.03$	$p < 0.001$
	genere	$F (1,275) = 5.79$	$p = 0.017$
regressione multipla:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,273) = 10.31$	$p = 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,273) = 60.89$	$p < 0.001$
	genere	$F (1,273) = 8.21$	$p = 0.004$
Alternanza			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 18.53$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 45.21$	$p < 0.001$
	genere	$F (1,275) = 0.453$	$p = 0.501$
regressione multipla:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 4.19$	$p < 0.041$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 29.48$	$p < 0.001$
Completamento frasi			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 28.62$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 46.95$	$p < 0.001$
	genere	$F (1,275) = 0.283$	$p = 0.595$
regressione multipla:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 9.8$	$p = 0.002$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 26.93$	$p < 0.001$
Cognizione Sociale			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 14.27$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 36.04$	$p < 0.001$
	genere	$F (1,275) = 2.94$	$p = 0.087$
regressione multipla:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 2.95$	$p = 0.087$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 23.79$	$p < 0.001$
Fluenza - lettera S			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 39.042$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 103.53$	$p < 0.001$
	genere	$F (1,275) = 2.691$	$p = 0.102$
regressione multipla:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 9.99$	$p = 0.002$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 68.31$	$p < 0.001$

Continua

Appendice B. Continuo.

Fluenza- lettera C			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 13.26$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 71.18$	$p < 0.001$
regressione multipla:	genere	$F (1,275) = 0.206$	$p = 0.650$
	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 0.537$	$p = 0.464$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 55.7$	$p < 0.001$
Denominazione			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 31.81$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 33.80$	$p < 0.001$
regressione multipla:	genere	$F (1,275) = 0.87$	$p = 0.349$
	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 14.22$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 16.08$	$p < 0.001$
Comprensione			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 31.16$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 49.28$	$p < 0.001$
regressione multipla:	genere	$F (1,275) = 0.71$	$p = 0.399$
	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 11.06$	$p = 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 27.93$	$p < 0.001$
Spelling			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 23.53$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 59.93$	$p < 0.001$
regressione multipla:	genere	$F (1,275) = 0.45$	$p = 0.5$
	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 5.38$	$p = 0.021$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 39.45$	$p < 0.001$
Richiamo immediato			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 20.56$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 61.33$	$p < 0.001$
regressione multipla:	genere	$F (1,275) = 0.03$	$p = 0.857$
	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 3.79$	$p = 0.052$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 42.11$	$p < 0.001$
Richiamo differito			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 10.04$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 13.69$	$p < 0.001$
regressione multipla:	genere	$F (1,275) = 1.894$	$p = 0.170$
	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 3.63$	$p = 0.058$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 7.189$	$p = 0.008$
Riconoscimento differito			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 9.92$	$p = 0.002$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 22.01$	$p < 0.001$
regressione multipla:	genere	$F (1,275) = 0.03$	$p = 0.840$
	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 2.28$	$p = 0.132$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 14$	$p < 0.001$

Continua

Appendice B. Continuo.

Conteggio punti			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 8.44$	$p = 0.004$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 9.43$	$p = 0.002$
regressione multipla:	genere	$F (1,275) = 0.39$	$p = 0.532$
	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,274) = 3.49$	$p = 0.063$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,274) = 4.46$	$p = 0.035$
Conteggio cubi			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 21.36$	$p < 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 33.86$	$p < 0.001$
regressione multipla:	genere	$F (1,275) = 6.22$	$p = 0.013$
	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,273) = 8.59$	$p = 0.004$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,273) = 18.31$	$p < 0.001$
	genere	$F (1,273) = 7.685$	$p = 0.006$
Posizione numeri			
regression bivariata:	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,275) = 12.407$	$p = 0.001$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,275) = 29.21$	$p < 0.001$
regressione multipla:	genere	$F (1,275) = 5.31$	$p = 0.022$
	$\log_{10} (100 - \text{età})$	$F (1,273) = 3.435$	$p = 0.065$
	$\sqrt{\text{scolarità}}$	$F (1,273) = 18.15$	$p < 0.001$
	genere	$F (1,273) = 6.021$	$p = 0.015$

Appendice C. Modelli lineari per la stima dei punteggi all' Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) in funzione delle variabili sociodemografiche.

Test		Modello lineare	R	R ²
ECAS totale		$102.98 + 28.099 \times [\log_{10}(100 - \text{età}) - 1.62] + 13.301 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2)$	0.649 ^a	0.417
SLA-SPECIFICI		$76.85 + 21.593 \times [\log_{10}(100 - \text{età}) - 1.62] + 10.811 \times (\text{scolarità} - 3.2)$	0.639 ^a	0.409
SLA NON-SPECIFICI		$26.12 + 6.591 \times [\log_{10}(100 - \text{età}) - 1.62] + 2.486 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2)$	0.502 ^a	0.252
Funzioni esecutive		$33.78 + 11.351 \times [\log_{10}(100 - \text{età}) - 1.62] + 4.986 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2)$	0.568 ^a	0.322
	Digit span inverso	$5.38 + 2.095 \times [\log_{10}(100 - \text{età}) - 1.62] + 0.962 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2) - 0.514 \times (0 \text{ se maschi e } 1 \text{ se femmine} - 0.54)$	0.545 ^a	0.297
	Alternanza	$8.73 + 2.036 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2)$	0.376 ^a	0.141
	Completamento frasi	$8.95 + 4.126 \times [\log_{10}(100 - \text{età}) - 1.62] + 1.296 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2)$	0.419 ^a	0.175
	Cognizione sociale	$10.70 + 1.064 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2)$	0.340 ^a	0.116
Fluenza verbale		$18.82 + 4.826 \times [\log_{10}(100 - \text{età}) - 1.62] + 3.792 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2)$	0.563 ^a	0.317
	Fluenza - lettera S	$9.43 + 3.862 \times [\log_{10}(100 - \text{età}) - 1.62] + 1.923 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2)$	0.547 ^a	0.299
	Fluenza- lettera C	$9.38 + 1.941 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2)$	0.453 ^a	0.206
Linguaggio		$24.24 + 5.644 \times [\log_{10}(100 - \text{età}) - 1.62] + 2.024 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2)$	0.544 ^a	0.296
	Denominazione	$6.77 + 2.112 \times [\log_{10}(100 - \text{età}) - 1.62] + 0.426 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2)$	0.392 ^a	0.153
	Comprensione	$7.54 + 1.003 \times [\log_{10}(100 - \text{età}) - 1.62] + 0.302 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2)$	0.430 ^a	0.185
	Spelling	$9.92 + 1.484 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2)$	0.423 ^a	0.179

Continua

Appendice C. Continuo.

	Test	Modello lineare	R	R ²
Memoria		$15.06 + 4.794 \times [\log_{10}(100 - \text{età}) - 1.62] + 1.901 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2)$	0.433 ^a	0.188
	Richiamo immediato	$4.96 + 1.118 \times (\text{scolarità} - 3.2)$	0.427 ^a	0.182
	Richiamo differito	$7.77 + 0.736 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2)$	0.218 ^a	0.047
	Riconoscimento differito	$2.27 + 0.429 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2)$	0.272 ^a	0.074
Abilità visuospatiali		$11.06 + 1.797 \times [\log_{10}(100 - \text{età}) - 1.62] + 0.585 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2) - 0.408 \times (0 \text{ se maschi e } 1 \text{ se femmine} - 0.54)$	0.477 ^a	0.227
	Conteggio cubi	$3.38 + 1.124 \times [\log_{10}(100 - \text{età}) - 1.62] + 0.310 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2) - 0.292 \times (0 \text{ se maschi e } 1 \text{ se femmine} - 0.54)$	0.395 ^a	0.156
	Posizione numeri	$3.84 + 0.208 \times (\sqrt{\text{scolarità}} - 3.2)$	0.310 ^a	0.096

Note. a. Il valore di p per la F è inferior a 0.001

Appendice D. Correlazioni di Spearman tra i singoli test dell'ECAS.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1. Reverse digit span															
r_{rho}															
p															
2. Alternation															
r_{rho}	0.431														
p	0.0001														
3. Sentence completion															
r_{rho}	0.426	0.348													
p	0.0001	0.0001													
4. Social cognition															
r_{rho}	0.402	0.271	0.328												
p	0.0001	0.0001	0.0001												
5. Fluency score - letter S															
r_{rho}	0.434	0.379	0.375	0.287											
p	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001											
6. Fluency score- letter C															
r_{rho}	0.477	0.365	0.358	0.315	0.566										
p	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001										
7. Naming															
r_{rho}	0.279	0.282	0.282	0.358	0.253	0.359									
p	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001									
8. Comprehension															
r_{rho}	0.370	0.259	0.353	0.241	0.321	0.399	0.377								
p	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001								
9. Spelling															
r_{rho}	0.424	0.422	0.286	0.424	0.316	0.407	0.334	0.280							
p	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001							
10. Immediate recall															
r_{rho}	0.437	0.326	0.366	0.400	0.372	0.476	0.200	0.331	0.301						
p	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.001	0.0001	0.0001						
11. Delayed recall															
r_{rho}	0.105	0.179	0.125	0.056	0.126	0.213	0.094	0.151	0.175	0.031					
p	0.082	0.003	0.038	0.353	0.035	0.0001	0.120	0.012	0.003	0.612					
12. Delayed recognition															
r_{rho}	0.147	0.181	0.329	0.280	0.156	0.192	0.118	0.135	0.181	0.380	0.129				
p	0.014	0.003	0.0001	0.0001	0.009	0.001	0.050	0.024	0.002	0.0001	0.032				

Continua

Appendice D. Continuo.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
13. Dot counting															
r_{rho}	0.208	0.185	0.127	0.015	0.115	0.137	0.108	0.227	0.176	0.113	0.066	0.007			
p	0.0001	0.002	0.035	0.804	0.057	0.023	0.073	0.0001	0.003	0.059	0.271	0.909			
14. Cube counting															
r_{rho}	0.331	0.262	0.333	0.268	0.147	0.243	0.314	0.331	0.372	0.252	0.092	0.151	0.223		
p	0.001	0.0001	0.0001	0.0001	0.014	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.125	0.012	0.0001		
15. Number location															
r_{rho}	0.286	0.221	0.239	0.271	0.262	0.312	0.239	0.320	0.215	0.183	0.163	0.084	0.037	0.244	
p	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.002	0.006	0.164	0.538	0.0001	

STUDIO 3: Correlati microstrutturali dell'Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)

Introduzione

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia mutisistemica caratterizzata, sin dal suo esordio, da sintomi motori e non motori (Goldstein e Abrahams, 2013).

Evidenze cliniche, genetiche (Chia et al., 2018), neuropatologiche (Braak et al., 2013; Eisen et al., 2017) e neuroimmagini (Agosta et al., 2016) supportano l'ipotesi di un continuum patologico tra SLA e demenza frontotemporale (DFT) (Turner et al., 2015; Burrell et al., 2016). A tale proposito, Strong et al. (2017) proposero i criteri diagnostici per la DFT associata a SLA (DFT-SLA) e per due sottotipi di malattia definiti sulla base della compresenza di deficit comportamentali e/o cognitivi comunemente riscontrati nella DFT: i) SLA con deficit comportamentali; ii) SLA con deficit cognitivi.

La necessità di valutare il profilo cognitivo e comportamentale dei pazienti SLA è talvolta corrisposta con l'uso di batterie neuropsicologiche non adatte a ponderare il peso del deficit motorio (e.g., difficoltà a parlare, scrivere o disegnare) sulle performance cognitive (Abrahams, 2013; Taylor et al., 2013; van der Hulst et al., 2015; Girardi et al., 2011).

In tal senso, l'Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) è stato specificamente sviluppato per identificare i cambiamenti cognitivi e comportamentali nei pazienti con disabilità motoria (Abrahams et al., 2014; Niven et al., 2015). L'ECAS è un test di screening rapido (15-20 minuti) costituito da prove volte a valutare i domini cognitivi solitamente deteriorati (i.e., funzioni esecutive, cognizione sociale e linguaggio) e quelli più raramente compromessi nella SLA (i.e., memoria e abilità visuospatiali). Inoltre, una sezione dell'ECAS, compilata dall'accompagnatore, valuta la presenza di sintomi neuropsichiatrici. Sebbene, la SLA sia associata a diffusi danni della sostanza bianca del sistema nervoso centrale (SNC) (Braak et al., 2013; Burrell et al., 2016; Eisen et al., 2017), i correlati microstrutturali dei cambiamenti cognitivi e comportamentali sono stati raramente esplorati *in vivo* attraverso avanzate tecniche di

neuroimmagine, come l'imaging del tensore di diffusione (DTI) (Kasper et al., 2014; Agosta et al., 2016; Branco et al., 2018).

Il presente studio si propone di rilevare i parametri di anisotropia frazionaria (AF), diffusività (DM) media, assiale (DA) e radiale (DR) associati alle prestazioni all'ECAS in una coorte di 36 pazienti non dementi negli stadi iniziali di malattia.

Metodi

Partecipanti

Trentasei pazienti senza comorbidità psichiatriche o neurologiche (24 maschi; età media 57.28 ± 10.2 anni) furono consecutivamente reclutati presso la Prima Divisione di Neurologia dell'Università della Campania "Luigi Vanvitelli" da giugno 2016 a giugno 2017 e sottoposti ad un protocollo di Risonanza Magnetica funzionale (RMf).

Dell'intero campione, 18 pazienti avevano una diagnosi *definita* e 18 una diagnosi *probabile* o *probabile con supporto di laboratorio* (Brooks et al., 2000).

La variabilità fenotipica del campione includeva: 14 pazienti con fenotipo "classico", 2 pazienti con fenotipo "bulbare", 10 pazienti con fenotipo "flail arm" e 10 con fenotipo "flail leg".

Considerando la stadiazione di Balendra et al. (2015): 10 pazienti erano in Stadio 1 (i.e., coinvolgimento funzionale di una regione del sistema nervoso centrale), 17 in Stadio 2 (i.e., coinvolgimento funzionale di due regioni), 9 in Stadio 3 (i.e., coinvolgimento funzionale di tre regioni) e nessuno in Stadio 4 (i.e., gastrostomia endoscopica percutanea o a ventilazione non invasiva).

Lo stato clinico fu valutato con l'ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R), che fornisce un indice di disabilità motoria (Cedarbaum et al., 1999), e l'Upper Motor Neuron (UMN), che restituisce una misura dei deficit piramidali (Turner et al., 2004).

L'intero campione fu sottoposto ad una batteria neuropsicologica costituita dalla versione italiana dell'ECAS (Poletti et al., 2016; Siciliano et al., 2017), Beck Depression Inventory-II (Beck et al., 1996) e State-Trait Anxiety Inventory-Y (Spielberger, 1983).

Il gruppo di controllo era costituito da 35 soggetti senza attuale o pregressa presenza di deficit neurologici e psichiatrici (23 maschi, età media: 54.06 ± 10.09 anni), che fu sottoposto allo stesso protocollo di RMf previsto per i pazienti.

Il presente studio fu approvato dal comitato etico locale dell'Università della Campania "Luigi Vanvitelli" e condotto in linea con quanto espresso nella Dichiarazione di Helsinki.

Acquisizione delle neuroimmagini

Le neuroimmagini furono acquisite con uno scanner a 3 Tesla munito di bobina ad otto canali paralleli (General Electric Healthcare, Milwaukee, Wisconsin). Il protocollo di acquisizione includeva: l'imaging del tensore di diffusione dell'intero cervello (whole-brain DTI), eseguito usando una sequenza GRE PI (Repetition Time= 10000 ms, Echo Time= 88 ms, Field of View= 320 mm, Isotropic Resolution= 2.5mm, B value= 1000 s/mm^2 , 32 Isotropically Distributed Gradients), e la sequenza T_2 , acquisita allo scopo di fornire a tre esperti radiologi informazioni utili all'esclusione di pazienti affetti da malattie cerebrovascolari. Il tempo di durata della scansione DTI fu di 8 minuti e 40 secondi mentre il tempo per l'acquisizione della sequenza T_2 fu di 6 minuti.

L'Analisi dell'imaging del tensore di diffusione

Come in precedenti studi (Kasper et al., 2014; Trojsi et al., 2015; Christidi et al., 2018; Geraldo et al., 2018), un approccio voxel-based TBSS fu usato per l'analisi dei dati DTI (Smith et al., 2006) elaborati mediante l'impiego del programma Functional MRI of the Brain (FMRIB) Software Library (FSL) (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Il processo di pre-elaborazione dei dati ha previsto l'estrazione del segnale proveniente dai tessuti cerebrali, eliminando lo scalpo e la correzione dei fattori di distorsione (e.g., movimento dell'esaminato durante il processo di acquisizione delle neuroimmagini). Dopo il processo di pre-elaborazione, la media delle immagini DTI fu concatenata in 33 volumi (1 B=0 + 32 B=1000) e per ogni voxel furono generate le mappe degli autovalori (λ_1 , λ_2 , λ_3) da cui furono ricavati i principali indici di diffusione. La DM consiste nella media dei tre autovalori, l'DR rappresenta la media degli autovalori

minori (λ_2, λ_3), DA coincide con l'autovalore principale (λ_1), AF rappresenta una deviazione standard normalizzata delle diffusività lungo i tre assi.

Le immagini acquisite furono adattate al template Montreal Neurological Institute (MNI), che è usato come standard di riferimento dal programma FSL. In TBSS attraverso le mappe di anisotropia frazionaria viene generato lo "skeleton", che rappresenta il centro di tutti i gruppi di fibre comuni a tutti i soggetti. In seguito, le immagini di AF di tutti i soggetti ($n=71$) furono allineate ad un comune target (1x1x1 mm MNI152 FMRIB58_FA standard space) usando una registrazione non lineare. Lo skeleton derivante dalla media delle mappe di anisotropia frazionaria fu creato con una soglia di $FA > 0.2$.

Età, genere e scolarità furono considerate come covariate. Inoltre, i risultati di TBSS furono sovrapposti agli standard anatomici derivati dall'International Consortium of Brain Mapping DTI-81 WM (ICBM-DTI-81-WM) e alle relative segmentazioni (Johns Hopkins University, Baltimore, MD) (Hua et al., 2008; Wakana et al., 2007).

In aggiunta all'analisi TBSS, un'analisi di volume di interesse (VOI) fu realizzata, in accordo ai precedenti studi (Kasper et al., 2014; Trojsi et al., 2015).

Furono definiti 12 tratti di sostanza bianca solitamente usati negli studi sulla SLA, basati sulla segmentazione riportata nell'atlante ICB-DTI-81-WM (Hua et al., 2008; Wakana et al., 2007): corpo calloso (CC); tratto corticospinale (TCS-Sinistro/Destro) superiore (dalla corteccia motoria primaria al peduncolo cerebrale) e inferiore (dal peduncolo al bulbo); fascicolo longitudinale inferiore (FLI-Sinistro/Destro); fascicolo inferiore fronto-occipitale (FIFO-Sinistro/Destro); fascicolo longitudinale superiore (FLS-Sinistro/Destro); fornice e fascicolo uncinato (FU-Sinistro/Destro). Furono estratti i valori medi di AF, DM, DA e DR all'interno di questi tratti nello spazio MNI e coregistrati allo spazio di ogni individuo. I parametri di DTI furono confrontati tra i gruppi di soggetti usando il Mann-Whitney (U -test). Le immagini skeleton furono sottoposte ad un'analisi lineare generalizzata (GLM) con appropriati confronti tra gruppi e le correlazioni tra i parametri di diffusività e l'ECAS totale e i suoi subscore. Le risultanti mappe statistiche furono sogliate con una $p < 0.05$ (family-wise error [FWE] corretto) usando il metodo threshold-free cluster enhancement (TFCE) (Smith et al., 2006). Inoltre, una grandezza minima del

cluster fu calcolata che proteggeva dai cluster falsi positivi al 5% dopo 50000 simulazioni di Montecarlo (Tijssen et al., 2009).

Analisi statistiche

Il test di Shapiro-Wilk fu usato per valutare la normalità della distribuzione delle variabili. Il t-test, il test di Mann-Whitney (*U*-test) e il test del Chi-quadrato (χ^2 test) furono usati per confrontare tra pazienti SLA e controlli sani le variabili cliniche, demografiche e i punteggi ai test neuropsicologici.

Le correlazioni tra le misure di DTI e i punteggi all'ECAS furono eseguite considerando tre covariate (i.e., età, genere e scolarità).

Risultati

Caratteristiche demografiche

Pazienti e controlli non differivano per le variabili sociodemografiche e nessun paziente mostrò un livello di ansia di tratto o di stato clinicamente significativo (Tabella 1).

Tabella 1. Statistiche Descrittive.

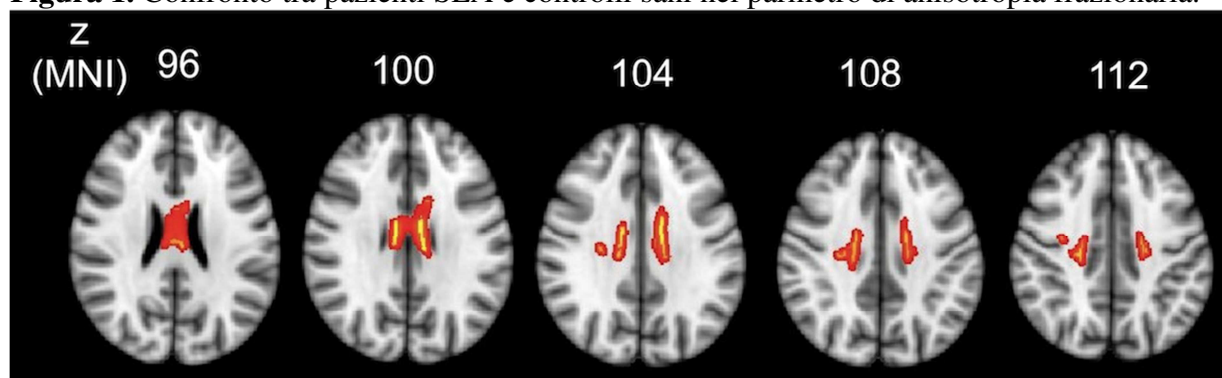
Variabili	SLA (n= 36)	Controlli (n= 35)	<i>p</i>
Età	57.28 (10.20)	54.06 (10.09)	0.19
Maschi/Femmine	24/12	23/12	0.17
Scolarità (anni)	10.19 (4.68)	11.53 (3.94)	0.17
Durata di malattia (mesi)	27.42 (18.64)	-	-
ALSFRS-R	38.78 (6.69)	-	-
ALSFRS-R (bulbare)	11.00 (1.59)	-	-
ALSFRS-R (movimenti fini)	8.22 (3.22)	-	-
ALSFRS-R (movimenti grossolani)	8.11 (3.32)	-	-
ALSFRS-R (respiratorio)	11.5 (1.3)	-	-
UMN	7.22 (4.68)	-	-
ECAS SLA-SPECIFICI	68.11 (18.89)	73.39 (10.03)	0.12
Funzioni Esecutive	29.90 (9.50)	33.39 (6.34)	0.07
Linguaggio	21.50 (5.08)	22.31 (2.92)	0.40
Fluenza verbale	16.64 (6.51)	17.65 (4.16)	0.07
ECAS SLA-NO SPECIFICI	24.70 (5.20)	26.31 (3.21)	0.12
Memoria	14.19 (4.22)	15.68 (3.02)	0.08
Abilità visuospatiali	11.06 (1.57)	10.63 (1.47)	0.23
ECAS totale	92.83 (22.24)	99.8 (11.10)	0.09

Beck Depression Inventory-II	7.80 (6.79)	-	-
State Anxiety (T-score)	35.87 (11.30)	-	-
Trait Anxiety (T-score)	37.93 (11.76)	-	-

Considerando le recenti linee guida proposte da Balendra et al. (2015), 4 pazienti furono classificati aventi SLA associata a deficit cognitivo e 7 pazienti aventi SLA associata a deficit comportamentale. Trenta pazienti completano la batteria comportamentale di cui: 28 (94%) mostrarono un livello di depressione minimo-lieve e 2 pazienti un livello moderato (6%).

Quando confrontati ai controlli, i pazienti SLA presentarono una ridotta AF nel CC e nella porzione destra e sinistra del TCS, al di sotto del giro precentrale (Figura 1).

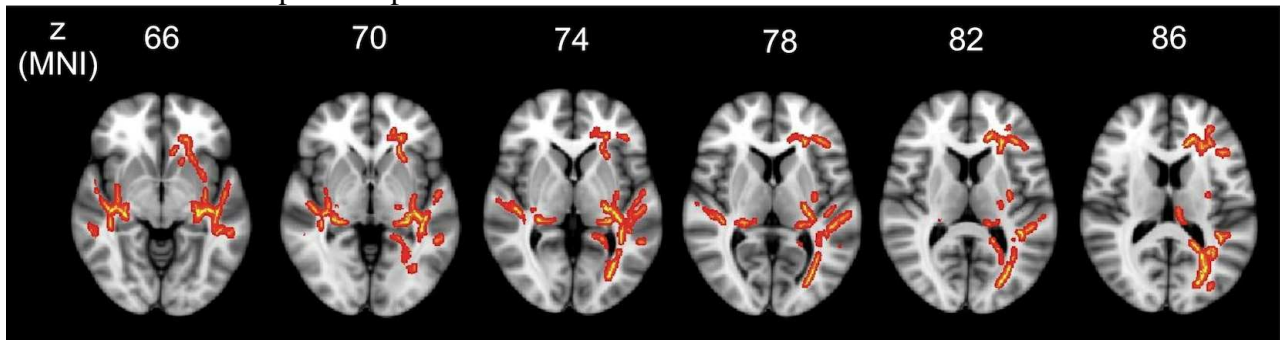
Figura 1. Confronto tra pazienti SLA e controlli sani nel parmetro di anisotropia frazionaria.



Il confronto tra gruppi non evidenziò differenze significative nei parametri di DR, DA e DM.

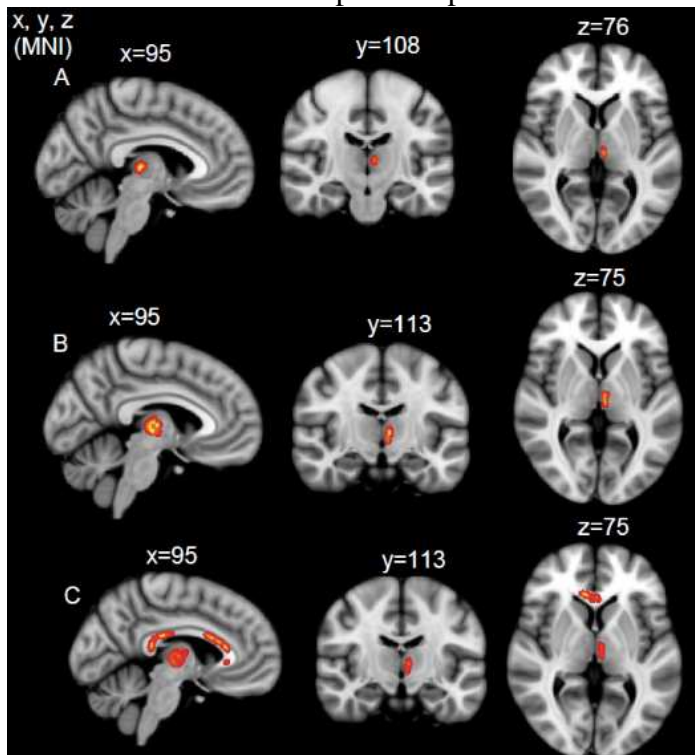
L'analisi basata sui voxel non suggerì correlazioni significative tra ECAS totale e i parametri DTI. Al contrario, il sottopunteggio Fluenza Verbale era positivamente associato alla AF nel FLI, FFOI, FLS e FU (Figura 2).

Figura 2. Analisi di correlazione voxel-wise tra il sottopunteggio fluenza verbale e le misure di anisotropia frazionaria in un campione di pazienti con SLA.



Il sottopunteggio dell'ECAS derivante dalla somma dei test valutati i domini cognitivi non solitamente compromessi nella SLA era indirettamente associato all'DA del nucleo mediodorsale del talamo sinistro (Figura 3A). Inoltre, correlazioni negative furono riportate tra il sottopunteggio memoria e i parametri di DM/DR nel nucleo mediodorsale sinistro del talamo e la parte anteriore e lo splenio del corpo calloso (Figura 3 B e C).

Figura 3. Analisi di correlazione voxel-wise tra i sottopunteggi ECAS SLA-NON SPECIFICI e memoria e diffusività assiale, media e radiale in un campione di pazienti SLA.



Discussione

L'ECAS rappresenta un test di screening specificamente sviluppato per la SLA e il presente studio fornisce la prima evidenza di correlazione tra i risultati a questo test e i cambiamenti nell'architettura microstrutturale cerebrale dei pazienti SLA.

Nel dettaglio, il presente studio rivela correlazioni significative tra: i) il punteggio di fluenza verbale e il parametro di AF in tratti di sostanza bianca dell'emisfero sinistro; ii) il punteggio SLA NON-SPECIFICI/memoria e cambiamenti nei parametri di DA, DR, DM nel talamo sinistro e nel corpo calloso.

La significativa associazione tra il punteggio di fluenza verbale e i cambiamenti di AF nel FLI, FFOI, FLS e FU potrebbe esser spiegata considerando il potenziale coinvolgimento dei processi di “clustering” e switching” nel test di fluenza (Troyer et al., 1998; Turner et al., 1999; van den Berg et al., 2017), da cui deriverebbe il coinvolgimento dei circuiti fronto-temporali (Sarro et al., 2011; Christidi et al., 2014; Kasper et al., 2014; Dimond et al., 2017; Branco et al., 2018).

L'associazione tra il punteggio SLA NON-SPECIFICI/memoria dell'ECAS e i cambiamenti di diffusività nel nucleo mediodorsale del talamo sinistro, sono in linea con precedenti evidenze che mostrarono alterazioni microstrutturali dei circuiti talamocorticali nella SLA (Thivard et al., 2007; Menke et al., 2017; Barbagallo et al., 2014; Zhang et al., 2017). Questi risultati potrebbero essere ulteriormente spiegati considerando il ruolo di questo nucleo come un “centro di ritrasmissione di ordine superiore” che partecipa ai processi di apprendimento e consolidamento mnestico (Guillery et al., 1995). Questi risultati supportano precedenti studi *in vivo* rilevanti associazioni tra i cambiamenti nell'architettura microstrutturale dei lobi frontali, temporali e parietali dei pazienti SLA e i deficit cognitivi e comportamentali (Sarro et al., 2011; Christidi et al., 2014; Kasper et al., 2014; Agosta et al., 2016, Christidi et al., 2017; Dimond et al., 2017; Branco et al., 2018).

Una delle principali limitazioni del presente studio riguarda il campione adoperato, che potrebbe non riflettere l'eterogeneità fenotipica della SLA (Chiò et al., 2011; Hardiman et al., 2017), il disegno trasversale e la metodica DTI usata, che presenta alcune limitazioni nell'esplorazione dei danni

microstrutturali rispetto a tecniche più avanzate di indagine di diffusività tissutale (e.g., High Angular Resolution Diffusion Imaging).

Bibliografia

- Abe K, Fujimura H, Toyooka K, Sakoda S, Yorifuji S, Yanagihara T. Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis J Neurol Sci (1997) 148: 95-100.
- Abrahams S, Goldstein LH, Al-Chalabi A, Pickering A, Morris RG, Passingham RE, Brooks DJ, Leigh PN. Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry (1997) 62:464-72.
- Abrahams S, Goldstein LH, Kew JJ, Brooks DJ, Lloyd CM, Frith CD, Leigh PN. Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. A PET study. Brain (1996) 119:2105-20.
- Abrahams S, Goldstein LH, Simmons A, Brammer M, Williams SC, Giampietro V, Leigh PN. Word retrieval in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. Brain (2004) 127:1507-17.
- Abrahams S, Goldstein LH, Suckling J, Ng V, Simmons A, Chitnis X, Atkins L, Williams SC, Leigh PN. Frontotemporal white matter changes in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol (2005) 252:321-31.
- Abrahams S, Goldstien LH, Al-Chalabi A, Pickering A, Morris RG, Passingham RE, et al. Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry (1997) 62:464–72.
- Abrahams S, Leigh PN, Goldstein LH. Cognitive change in ALS: a prospective study. Neurology (2005) 64:1222-6.
- Abrahams S, Leigh PN, Harvey A, Vythelingum GN, Grise D, Goldstein LH. Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Neuropsychologia (2000) 38:734–47.
- Abrahams S, Newton J, Niven E, Foley J, Bak TH. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener (2014) 15:9-14.
- Abrahams S. Executive dysfunction in ALS is not the whole story. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2013) 84:474-5.

- Abrahams S. Social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis Manag* (2012) 1:397-405.
- Agosta F, Ferraro PM, Riva N, Spinelli EG, Chiò A, Canu E, Valsasina P, Lunetta C, Iannaccone S, Copetti M, Prudente E, Comi G, Falini A, Filippi M. Structural brain correlates of cognitive and behavioral impairment in MND. *Hum Brain Mapp* (2016) 37:1614-26.
- Ackermann H (1985) Mehrdimensionale nicht-parametrische Normbereiche. Methodologische und medizinische Aspekte. Springer-Verlag: Berlin
- Angelini C, Battistin L (2014) *Neurologia Clinica*. Società Editrice Esculapio: Bologna (IT).
- Ardila A, Bertolucci PH, Braga LW, Castro-Caldas A, Judd T, Kosmidis MH, Matute E, Nitrini R, Ostrosky-Solis F, Rosselli M. Illiteracy: the neuropsychology of cognition without reading. *Arch Clin Neuropsychol* (2010) 25:689-712.
- Arthur KC, Calvo A, Price TR, Geiger JT, Chiò A, Traynor BJ. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. *Nat Commun* (2016) 7:12408.
- Ash S, Menaged A, Olm C, McMillan CT, Boller A, Irwin DJ, McCluskey L, Elman L, Grossman M. Narrative discourse deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* (2014) 83:520-8.
- Ash S, Olm C, McMillan CT, Boller A, Irwin DJ, McCluskey L, Elman L, Grossman M. Deficits in sentence expression in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* (2015) 16:31-9.
- Bak TH, Hodges JR. Motor neurone disease, dementia and aphasia: coincidence, co-occurrence or continuum? *J Neurol* (2001) 248:260-70.
- Bak TH, Hodges JR. The effects of motor neurone disease on language: further evidence. *Brain Lang* (2004) 89:354–61.
- Bak TH, O'Donovan DG, Xuereb JH, Boniface S, Hodges JR. Selective impairment of verb processing associated with pathological changes in Brodmann areas 44 and 45 in the motor neurone disease-dementia-aphasia syndrome. *Brain* (2001) 124:103-20.

- Balendra R, Jones A, Jivraj N, Steen IN, Young CA, Shaw PJ, Turner MR, Leigh PN, Al-Chalabi A; UK-MND LiCALS Study Group, Mito Target ALS Study Group. Use of clinical staging in amyotrophic lateral sclerosis for phase 3 clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* (2015) 86:45-9.
- Bambini V, Arcara G, Martinelli I, Bernini S, Alvisi E, Moro A, Cappa SF, Ceroni M. Communication and pragmatic breakdowns in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Brain Lang* (2016) 153-154:1-12.
- Barbagallo G, Nicoletti G, Cherubini A, Trotta M, Tallarico T, Chiriaco C, Nisticò R, Salvino D, Bono F, Valentino P, Quattrone A. Diffusion tensor MRI changes in gray structures of the frontal-subcortical circuits in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Sci* (2014) 35:911-8.
- Beck AT, Steer RA, Brown GK. (1996) Beck depression inventory-II. Psychological Corporation: San Antonio (TX).
- Beeldman E, Raaphorst J, Klein TM, de VM, Schmand BA, de Haan RJ. The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2016) 87:611-9.
- Berardelli A, Cruccu G (2015) *Neurologia della Sapienza*. Società Editrice Esculapio: Bologna (IT).
- Braak H, Brettschneider J, Ludolph AC, Lee VM, Trojanowski JQ, Del Tredici K. Amyotrophic lateral sclerosis - a model of corticofugal axonal spread. *Nat Rev Neurol* (2013) 9:708-14.
- Branco LMT, de Rezende TJR, Roversi CO, Zanao T, Casseb RF, de Campos BM, França MC Jr. Brain signature of mild stages of cognitive and behavioral impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Psychiatry Res Neuroimaging* (2018) 272:58-64.
- Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* (2000) 1:293-9.

- Bruijn LI, Miller TM, Cleveland DW. Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS. *Annu Rev Neurosci* (2004)27:723-49.
- Burrell JR, Halliday GM, Kril JJ, Ittner LM, Götz J, Kiernan MC, et al. The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum. *Lancet* (2016) 388:919-31.
- Burton LA, Henninger D, Hafetz J. Gender differences in relations of mental rotation, verbal fluency, and SAT scores to finger length ratios as hormonal indexes. *Dev Neuropsychol* (2005) 28:493-505.
- Capitani E, Laiacona M. Composite neuropsychological batteries and demographic correction: standardization based on equivalent scores, with a review of published data. The Italian Group for the Neuropsychological Study of Ageing. *J Clin Exp Neuropsychol* (1997) 19:795-809.
- Carlomagno S (2007) *La valutazione del deficit neuropsicologico nell'adulto cerebroleso*. Elsevier: Amsterdam (PB).
- Cavallo M, Adenzato M, Macpherson SE, Karwig G, Enrici I, Abrahams S. Evidence of social understanding impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* (2011) 6:e25948.
- Cavallo M, Adenzato M, Macpherson SE, Karwig G, Enrici I, Abrahams S. Evidence of social understanding impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* (2011) 6:e25948.
- Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci* (1999) 169:13-21.
- Chari G, Shaw PJ, Sahgal A. Nonverbal visual attention, but not recognition memory of learning, processes are impaired in motor neurone disease. *Neuropsychologia* (1996) 34:377-85.
- Chia R, Chiò A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *Lancet Neurol* (2018) 17:94-102.

- Chiò A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G, PARALS study group. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2011) 82:740-6.
- Christidi F, Karavasilis E, Riederer F, Zalonis I, Ferentinos P, Velonakis G, Xirou S, Rentzos M, Argiropoulos G, Zouvelou V, Zambelis T, Athanasakos A, Toulas P, Vadikolias K, Efstathopoulos E, Kollias S, Karandreas N, Kelekis N, Evdokimidis I. Gray matter and white matter changes in non-demented amyotrophic lateral sclerosis patients with or without cognitive impairment: A combined voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics whole-brain analysis. *Brain Imaging Behav* (2018) 12:547-563.
- Christidi F, Karavasilis E, Zalonis I, Ferentinos P, Giavri Z, Wilde EA, Xirou S, Rentzos M, Zouvelou V, Velonakis G, Toulas P, Efstathopoulos E, Poulou L, Argyropoulos G, Athanasakos A, Zambelis T, Levin HS, Karandreas N, Kelekis N, Evdokimidis I. Memory-related white matter tract integrity in amyotrophic lateral sclerosis: an advanced neuroimaging and neuropsychological study. *Neurobiol Aging* (2017) 49:69-78.
- Christidi F, Zalonis I, Kyriazi S, Rentzos M, Karavasilis E, Wilde EA, Evdokimidis I. Uncinate fasciculus microstructure and verbal episodic memory in amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor imaging and neuropsychological study. *Brain Imaging Behav* (2014) 8:497-505.
- Christidi F, Zalonis I, Smyrnis N, Evdokimidis I. Selective attention and the three-process memory model for the interpretation of verbal free recall in amyotrophic lateral sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* (2012) 18:809–18.
- Cohen JW (1988) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd edn. Laurence Erlbaum Associates: Hillsdale.
- Consonni M, Catricala E, Dalla BE, Gessa VC, Lauria G, Cappa SF. Beyond the consensus criteria: multiple cognitive profiles in amyotrophic lateral sclerosis? *Cortex* (2016) 81:162–7.

- Crespi C, Cerami C, Dodich A, Canessa N, Arpone M, Iannaccone S, Corbo M, Lunetta C, Scola E, Falini A, Cappa SF. Microstructural white matter correlates of emotion recognition impairment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cortex* (2014) 53:1-8.
- Dejesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung GY, Karydas A, Seeley WW, Josephs KA, Coppola G, Geschwind DH, Wszolek ZK, Feldman H, Knopman DS, Petersen RC, Miller BL, Dickson DW, Boylan KB, Graff-Radford NR, Rademakers R. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* (2011) 72:245–56.
- Dimond D, Ishaque A, Chenji S, Mah D, Chen Z, Seres P, Beaulieu C, Kalra S. White matter structural network abnormalities underlie executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Brain Mapp* (2017) 38:1249-68.
- Donaghy C, Pinnock R, Abrahams S, Cardwell C, Hardiman O, Patterson V, McGivern RC, Gibson JM. Ocular fixation instabilities in motor neurone disease. A marker of frontal lobe dysfunction? *J Neurol* (2009) 256:420-6.
- Eisen A, Braak H, Del Tredici K, Lemon R, Ludolph AC, Kiernan MC. Cortical influences drive amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2017) 88:917-924.
- Elamin M, Bede P, Byrne S, Jordan N, Gallagher L, Wynne B, O'Brien C, Phukan J, Lynch C, Pender N, Hardiman O. Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study. *Neurology* (2013) 80:1590-7.
- Elamin M, Phukan J, Bede P, Jordan N, Byrne S, Pender N, Hardiman O. Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia. *Neurology* (2011) 76:1263-9.

- Figlewicz DA, Krizus A, Martinoli MG, Meininger V, Dib M, Rouleau GA, Julien JP. Variants of the heavy neurofilament subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* (1994) 3:1757-61.
- Gallassi R, Montagna P, Morreale A, Lorusso S, Tinuper P, Daidone R, Lugaresi E. Neuropsychological, electroencephalogram and brain computed tomography findings in motor neuron disease. *Eur Neurol* (1989) 29:115-20.
- Ganley CM, Vasilyeva M, Dulaney A. Spatial ability mediates the gender difference in middle school students' science performance. *Child Dev* (2014) 85:1419-32.
- Garruto RM. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of Gaum: Clinical, epidemiological, and genetic patterns. *Am J Hum Biol* (1989) 1:367-82.
- Geraldo AF, Pereira J, Nunes P, Reimão S, Sousa R, Castelo-Branco M, Pinto S, Campos JG, de Carvalho M. Beyond fractional anisotropy in amyotrophic lateral sclerosis: the value of mean, axial, and radial diffusivity and its correlation with electrophysiological conductivity changes. *Neuroradiology* (2018) 60:505-515.
- Girardi A, Macpherson SE, Abrahams S. Deficits in emotional and social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropsychology* (2011) 25:53–65.
- Goldstein LH, Abrahams S. Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for assessment. *Lancet Neurol* (2013) 12:368–80.
- Gordon PH, Delgadillo D, Piquard A, et al. The range and clinical impact of cognitive impairment in French patients with ALS: a cross-sectional study of neuropsychological test performance. *Amyotroph Lateral Scler* (2011) 12:372–8
- Grossman M, Anderson C, Khan A, Avants B, Elman L, McCluskey L. Impaired action knowledge in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* (2008) 71:1396–401.
- Guillery RW. Anatomical evidence concerning the role of the thalamus in corticocortical communication: a brief review. *J Anat* (1995) 187:583-92.

- Hanagasi HA, Gurvit IH, Ermutlu N, Kaptanoglu G, Karamursel S, Idrisoglu HA, Emre M, Demiralp T. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: evidence from neuropsychological investigation and event-related potentials. *Brain Res Cogn Brain Res* (2002) 14:234-44.
- Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, Shaw PJ, Simmons Z, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* (2017) 3:17071.
- Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* (2003) 60:1119–22.
- Hua K, Zhang J, Wakana S, Jiang H, Li X, Reich DS, Calabresi PA, Pekar JJ, van Zijl PC, Mori S. Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *Neuroimage* (2008) 39:336-47.
- Jelsone-Swain L, Persad C, Votruba KL, Weisenbach SL, Johnson T, Gruis KL, Welsh RC. The Relationship between Depressive Symptoms, Disease State, and Cognition in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Psychol* (2012) 3:542.
- Jones AR, Jivraj N, Balendra R, Murphy C, Kelly J, Thornhill M, Young C, Shaw PJ, Leigh PN, Turner MR, Steen IN, McCrone P, Al-Chalabi A. Health utility decreases with increasing clinical stage in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* (2014) 15:285-91.
- Kamminga J, Leslie FVC, Hsieh S, Caga J, Mioshi E, Hornberger M, Ballard KJ, Kiernan MC, Hodges JR, Burrell JR. Syntactic comprehension deficits across the FTD-ALS continuum. *Neurobiol Aging* (2016) 41:11-18.
- Kasper E, Schuster C, Machts J, Kaufmann J, Bittner D, Vielhaber S, Benecke R, Teipel S, Prudlo J. Microstructural white matter changes underlying cognitive and behavioural impairment in ALS--an in vivo study using DTI. *PLoS One* (2014) 9:e114543.

- Kew JJ, Goldstein LH, Leigh PN, Abrahams S, Cosgrave N, Passingham RE, Frackowiak RS, Brooks DJ. The relationship between abnormalities of cognitive function and cerebral activation in amyotrophic lateral sclerosis. A neuropsychological and positron emission tomography study. *Brain* (1993) 116:1399-423.
- Kilani M, Micallef J, Soubrouillard C, Rey-Lardiller D, Demattei C, Dib M, Philippot P, Ceccaldi M, Pouget J, Blin O. A longitudinal study of the evolution of cognitive function and affective state in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* (2004) 5:46-54.
- Lange F, Vogts MB, Seer C, Fürkötter S, Abdulla S, Dengler R, Kopp B, Petri S. Impaired set-shifting in amyotrophic lateral sclerosis: An event-related potential study of executive function. *Neuropsychology* (2016) 30:120-34.
- Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* (2003) 60:1094-7
- Lulé D, Burkhardt C, Abdulla S, Böhm S, Kollewe K, Uttner I, Abrahams S, Bak TH, Petri S, Weber M, Ludolph AC. The Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen: a cross-sectional comparison of established screening tools in a German-Swiss population. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* (2015) 16:16-23.
- Machts J, Bittner V, Kasper E, Schuster C, Prudlo J, Abdulla S, Kollewe K, Petri S, Dengler R, Heinze HJ, Vielhaber S, Schoenfeld MA, Bittner DM. Memory deficits in amyotrophic lateral sclerosis are not exclusively caused by executive dysfunction: a comparative neuropsychological study of amnesic mild cognitive impairment. *BMC Neurosci* (2014) 15:83.
- Mantovan MC, Baggio L, Dalla Barba G, Smith P, Pegoraro E, Soraru' G, Bonometto P, Angelini C. Memory deficits and retrieval processes in ALS. *Eur J Neurol* (2003) 10:221-7.
- Monsurrò MR, Trojsi F, Tedeschi G (2014) *Malattie del Motoneurone*. In: Federico A, Caltagirone C, Proinviali L, Tedeschi G (2014) *Neurologia Pratica*. Edises: Napoli (IT).

- Manzoni GC, Torelli P (2012) *Neurologia*. Società Editrice Esculapio: Bologna (IT).
- Massman PJ, Sims J, Cooke N, Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1996) 61:450–5.
- Meier SL, Charleston AJ, Tippet LJ. Cognitive and behavioural deficits associated with the orbitomedial prefrontal cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* (2010) 133:3444–57.
- Menke RAL, Proudfoot M, Talbot K, Turner MR. The two-year progression of structural and functional cerebral MRI in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin* (2017) 17:953–61.
- Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* (2006) 21:1078–85.
- Montuschi A, Iazzolino B, Calvo A, Moglia C, Lopiano L, Restagno G, Brunetti M, Ossola I, Lo Presti A, Cammarosano S, Canosa A, Chiò A. Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2015) 86:168–73.
- Murphy J, Factor-Litvak P, Goetz R, Lomen-Hoerth C, Nagy PL, Hupf J, Singleton J, Woolley S, Andrews H, Heitzman D, Bedlack RS, Katz JS, Barohn RJ, Sorenson EJ, Oskarsson B, Fernandes Filho JA, Kasarskis EJ, Mozaffar T, Rollins YD, Nations SP, Swenson AJ, Koczon-Jaremko BA, Mitsumoto H; ALS COSMOS. Cognitive-behavioral screening reveals prevalent impairment in a large multicenter ALS cohort. *Neurology* (2016) 86:813–20.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* (2005) 53:695–9.
- Neary D, Snowden JS, Mann DM. Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS). *J Neurol Sci* (2000) 180:15–20.

- Niven E, Newton J, Foley J, Colville S, Swingler R, Chandran S, Bak TH, Abrahams S. Validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS): A cognitive tool for motor disorders. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* (2015) 16:172-9.
- Palmieri A, Naccarato M, Abrahams S, Bonato M, D'Ascenzo C, Balestreri S, Cima V, Querin G, Dal Borgo R, Barachino L, Volpato C, Semenza C, Pegoraro E, Angelini C, Sorarù G. Right hemisphere dysfunction and emotional processing in ALS: an fMRI study. *J Neurol* (2010) 257:1970-8.
- Papeo L, Cecchetto C, Mazzon G, Granello G, Cattaruzza T, Verriello L, Eleopra R, Rumiati RI. The processing of actions and action-words in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Cortex* (2015) 64:136-47.
- Pettit LD, Bastin ME, Smith C, Bak TH, Gillingwater TH, Abrahams S. Executive deficits, not processing speed relates to abnormalities in distinct prefrontal tracts in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* (2013) 136:3290–304.
- Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, Lynch C, Pender N, Hardiman O. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2012) 83:102-8.
- Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, Lynch C, Pender N, Hardiman O. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2012) 83:102-8.
- Poletti B, Solca F, Carelli L, Madotto F, Lafronza A, Faini A, Monti A, Zago S, Calini D, Tiloca C, Doretto A, Verde F, Ratti A, Ticozzi N, Abrahams S, Silani V. The validation of the Italian Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* (2016) 17:489-98

- Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind?. *Behav Brain Sci* (1978) 1:515-26.
- Raaphorst J, de Visser M, Linssen WH, de Haan RJ, Schmand B. The cognitive profile of amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. *Amyotroph Lateral Scler* (2010) 11:27-37.
- Raaphorst J, van Tol MJ, de Visser M, van der Kooi AJ, Majoie CB, van den Berg LH, Schmand B, Veltman DJ. Prose memory impairment in amyotrophic lateral sclerosis patients is related to hippocampus volume. *Eur J Neurol* (2015) 22:547-54.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prioleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* (2011) 134:2456-77.
- Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* (1958) 8:271-276.
- Ringel SP, Murphy JR, Alderson MK, et al. The natural history of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* (1993) 43:1316–22.
- Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* (2005) 65:586–90.
- Rippon GA, Scarneas N, Gordon PH, Murphy PL, Albert SM, Mitsumoto H, Marder K, Rowland LP, Stern Y. An observational study of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* (2006) 63:345-52.

- Roberts-South A, Findlater K, Strong MJ, Orange JB. Longitudinal changes in discourse production in amyotrophic lateral sclerosis. *Semin Speech Lang* (2012) 33:79-94.
- Santangelo G, Siciliano M, Pedone R, Vitale C, Falco F, Bisogno R, Siano P, Barone P, Grossi D, Santangelo F, Trojano L. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment in an Italian population sample. *Neurol Sci* (2015) 36:585-1.
- Santoro L (2012) Malattie del Motoneurone. In: Barone P, Brunetti A, Cappabianca P, Filla A, Gangemi M, Maiuri F, Santoro L Spaziante R (2012) *Sistema Nervoso*. Idelson-Gnocchi: Napoli (IT).
- Sarro L, Agosta F, Canu E, Riva N, Prella A, Copetti M, Riccitelli G, Comi G, Filippi M. Cognitive functions and white matter tract damage in amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor tractography study. *AJNR Am J Neuroradiol* (2011) 32:1866-72.
- Sarro L, Agosta F, Canu E, Riva N, Prella A, Copetti M, Riccitelli G, Comi G, Filippi M. Cognitive functions and white matter tract damage in amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor tractography study. *AJNR Am J Neuroradiol* (2011) 32:1866-72.
- Savage SA, Lillo P, Kumfor F, Kiernan MC, Piguet O, Hodges JR. Emotion processing deficits distinguish pure amyotrophic lateral sclerosis from frontotemporal dementia. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* (2014) 15:39-46.
- Schreiber H, Gaigalat T, Wiedemuth-Catrinescu U, Graf M, Uttner I, Muche R, et al. Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal study in 52 patients. *J Neurol* (2005) 252:772-81.
- Siciliano M, Raimo S, Tufano D, Basile G, Grossi D, Santangelo F, Trojano L, Santangelo G. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) and its sub-scores: normative values in an Italian population sample. *Neurol Sci* (2016) 37:385-92.
- Siciliano M, Trojano L, Trojsi F, Greco R, Santoro M, Basile G, Piscopo F, D'Iorio A, Patrone M, Femiano C, Monsurrò M, Tedeschi G, Santangelo G. Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS

- Screen (ECAS)-Italian version: regression based norms and equivalent scores. *Neurol Sci* (2017) 38:1059-1068.
- Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TE. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* (2006) 31:1487-505.
 - Spielberger CD. (1983) *Manual for State-Trait Anxiety Inventory (Revised)*. Consulting Psychologist Press: Palo Alto.
 - Spinnler H, Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *Ital J Neurol Sci* (1987) 6:8-20.
 - Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, Mclaughlin P, Snowden J, Mioshi E, Roberts-South A, Benatar M, HortobáGyi T, Rosenfeld J, Silani V, Ince PG, Turner MR. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* (2017) 18:153-74.
 - Strong MJ, Grace GM, Freedman M, Lomen-Hoerth C, Woolley S, Goldstein LH, Murphy J, Shoesmith C, Rosenfeld J, Leigh PN, Bruijn L, Ince P, Figlewicz D. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* (2009) 10:131-46.
 - Stukovnik V, Zidar J, Podnar S, Repovs G. Amyotrophic lateral sclerosis patients show executive impairments on standard neuropsychological measures and an ecologically valid motor-free test of executive functions. *J Clin Exp Neuropsychol* (2010) 32:1095-109.
 - Talbot PR, Goulding PJ, Lloyd JJ, Snowden JS, Neary D, Testa HJ. Inter-relation between “classic” motor neuron disease and frontotemporal dementia: neuropsychological and single photon emission computed tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1995) 58:541–4.

- Taylor LJ, Brown RG, Tsermentseli S, Al-Chalabi A, Shaw CE, Ellis CM, Leigh PN, Goldstein LH. Is language impairment more common than executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2013) 84:494-8.
- Thivard L, Pradat PF, Lehericy S, Lacomblez L, Dormont D, Chiras J, Benali H, Meininger V. Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in amyotrophic lateral sclerosis: relationships with motor disability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2007) 78:889-92.
- Tijssen RH, Jansen JF, Backes WH. Assessing and minimizing the effects of noise and motion in clinical DTI at 3 T. *Hum Brain Mapp* (2009) 30:2641-55.
- Trojano L, Siciliano M, Pedone R, Cristinzio C, Grossi D. Italian normative data for the Battery for Visuospatial Abilities (TERADIC). *Neurol Sci* (2015) 36:1353-61.
- Trojsi F, Caiazzo G, Corbo D, Piccirillo G, Cristillo V, Femiano C, Ferrantino T, Cirillo M, Monsurrò MR, Esposito F, Tedeschi G. Microstructural changes across different clinical milestones of disease in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* (2015) 10:e0119045.
- Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G, Alexander MP, Stuss D. Clustering and switching on verbal fluency: the effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia* (1998) 36:499-504.
- Tsermentseli S, Leigh PN, Taylor LJ, Radunovic A, Catani M, Goldstein LH. Syntactic processing as a marker for cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* (2015) 17:69-76.
- Turner MA. Generating novel ideas: fluency performance in high-functioning and learning disabled individuals with autism. *J Child Psychol Psychiatry* (1999) 40:189-201.
- Turner MR, Cagnin A, Turkheimer FE, Miller CC, Shaw CE, Brooks DJ, Leigh PN, Banati RB. Evidence of widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: an [11C](R)-PK11195 positron emission tomography study. *Neurobiol Dis* (2004) 15:601-9.

- Turner MR, Hardiman O, Benatar M, Brooks BR, Chio A, de Carvalho M, Ince PG, Lin C, Miller RG, Mitsumoto H, Nicholson G, Ravits J, Shaw PJ, Swash M, Talbot K, Traynor BJ, Van den Berg LH, Veldink JH, Vucic S, Kiernan MC. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* (2013) 12:310-22.
- Turner MR, Swash M. The expanding syndrome of amyotrophic lateral sclerosis: a clinical and molecular odyssey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2015) 86:667-73.
- van den Berg E, Jiskoot LC, Grosveld MJH, van Swieten JC, Papma JM. Qualitative Assessment of Verbal Fluency Performance in Frontotemporal Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* (2017) 44:35-44.
- van der Hulst EJ, Bak TH, Abrahams S. Impaired affective and cognitive theory of mind and behavioural change in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2015) 86:1208–15.
- Van Mossevelde S, van der Zee J, Cruts M, Van Broeckhoven C. Relationship between C9orf72 repeat size and clinical phenotype. *Curr Opin Genet Dev* (2017) 44:117-24.
- Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, Hua K, Zhang J, Jiang H, Dubey P, Blitz A, van Zijl P, Mori S. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*. (2007) 36:630-44.
- Watermeyer TJ, Brown RG, Sidle KC, Oliver DJ, Allen C, Karlsson J, Ellis CM, Shaw CE, Al-Chalabi A, Goldstein LH. Executive dysfunction predicts social cognition impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* (2015) 262:1681-90.
- Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ER. Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Dev* (1990) 61:1697-713.
- Wicks P, Abrahams S, Papps B, Al-Chalabi A, Shaw CE, Leigh PN, Goldstein LH. SOD1 and cognitive dysfunction in familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* (2009) 256:234-41.
- Wilks SS. Determination of samples size for setting tolerance limits. *Ann Math Stat* (1941) 12:91-6.

- Witgert M, Salamone AR, Strutt AM, et al. Frontal-lobe mediated behavioral dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* (2010) 17:103-10.
- York C, Olm C, Boller A, McCluskey L, Elman L, Haley J, Seltzer E, Chahine L, Woo J, Rascovsky K, McMillan C, Grossman M. Action verb comprehension in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease. *J Neurol* (2014) 261:1073-9.
- Yoshizawa K, Yasuda N, Fukuda M, Yukimoto Y, Ogino M, Hata W, Ishizaka I, Higashikawa M. Syntactic comprehension in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Behav Neurol* (2014) 230578.
- Zhang JQ, Ji B, Zhou CY, Li LC, Li ZH, Hu XP, Hu J. Differential Impairment of Thalamocortical Structural Connectivity in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *CNS Neurosci Ther* (2017) 23:155-161.